

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. November 2006 (02.11.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/114180 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/435 (2006.01)

(74) Anwalt: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse  
250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/002871

(22) Internationales Anmeldedatum:  
30. März 2006 (30.03.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2005 019 094.4 25. April 2005 (25.04.2005) DE  
10 2006 002 649.7 19. Januar 2006 (19.01.2006) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEINRICH, Timo  
[DE/DE]; Franz-Gruber-Strasse 30, 64823 Gross-Umstadt  
(DE). BLAUKAT, Andree [DE/DE]; Am Klingent-  
teich 17a, 64367 Muehlthal (DE). STAEHLE, Wolf-  
gang [DE/DE]; Neuweg 14c, 55218 Ingelheim (DE).  
GREINER, Hartmut [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, 64331  
Weiterstadt (DE). KORDOWICZ, Maria [PL/DE];  
Heinrichstrasse 20, 64347 Griesheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

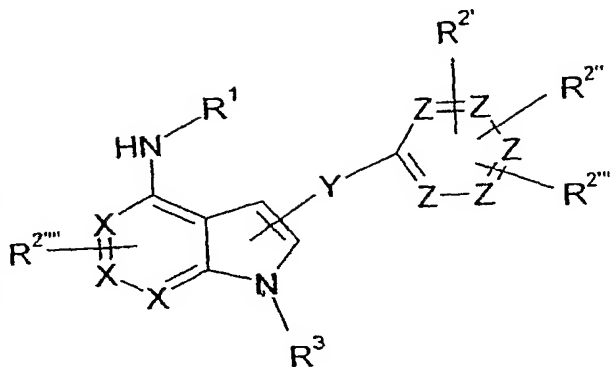
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL AZA- HETEROCYCLES SERVING AS KINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: NEUARTIGE AZA-HETEROZYKLEN ALS KINASE-INHIBITOREN



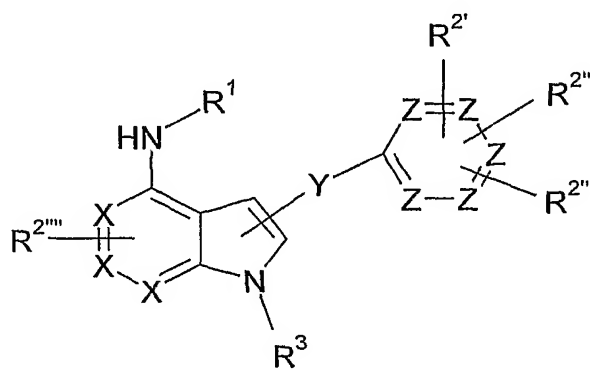
(57) Abstract: The invention relates to compounds of  
formula (I), to their production and to their use for pro-  
ducing a medicament for treating diseases, particularly  
tumors and/or diseases in whose origin or progression  
kinases are involved.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft  
Verbindungen der Formel (I), deren Herstellung und  
Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur  
Behandlung von Krankheiten, insbesondere Tumoren  
und/oder Krankheiten, an deren Entstehung oder Verlauf  
Kinasen beteiligt sind.

WO 2006/114180 A1

# Neuartige Aza-Heterozyklen als Kinase-Inhibitoren

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



I.

worin

R¹ H, A, Ar, Ar-A oder A-Ar,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-14 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch ein O- oder S-Atom und/oder durch eine NH, NA, CONH, NHCO oder -CH=CH- Gruppe und/oder auch 1-7 H-Atome durch Hal ersetzt sein können, und worin eine oder zwei CH₃-Gruppen durch NH₂, NAH, NA₂, NHCOOA, NHCONHA, NHCONHAr oder CN ersetzt sein können,

Ar einen ein- oder zweikernigen aromatischen Homo- oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen und 5 bis 10 Gerüstatomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂ und/oder S(O)₉A substituiert sein kann,

Ar-A Aryl-alkyl

A-Ar Alkyl-aryl

Hal F, Cl, Br oder I,

- 2 -

X CH oder N, wobei in jeder Verbindung der Formel I eine  
 Gruppierung X N und zwei Gruppierungen X CH sind,  
 Y CH<sub>2</sub> oder eine gesättigte Bindung,  
 5 Z CH oder N, wobei in jeder Verbindung der Formel I höchst-  
 ens zwei Gruppierungen Z N und vorzugsweise eine oder  
 keine Gruppierung Z N sind,  
 R<sup>2'</sup>, R<sup>2''</sup>, R<sup>2'''</sup>, R<sup>2''''</sup> jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, CN, NH<sub>2</sub>,  
 unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-4, 5 oder 6 C-  
 10 Atomen, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch ein O oder S-Atom  
 und/oder durch eine NH, NA, CONH, NHCO oder -CH=CH-  
 Gruppe und/oder auch 1-4 H-Atome durch Hal ersetzt sein  
 können, und worin eine CH<sub>3</sub>-Gruppe durch NH<sub>2</sub>, NAH, NA<sub>2</sub>,  
 15 CN oder Ar ersetzt sein kann,  
 R<sup>3</sup> H, A oder Ar-A,  
 g 0, 1 oder 2 und  
 ----- eine Einfach- oder Doppelbindung  
 bedeuten,  
 20 sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und  
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I die Signaltrans-  
 25 duktion, die durch Kinasen vermittelt wird, insbesondere durch Tyrosinki-  
 nasen, hemmen, regulieren und/oder modulieren können. Insbesondere  
 eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren von  
 Tyrosinkinasen. So können erfindungsgemäße Medikamente und pharma-  
 30 zeutische Zusammensetzungen wirksam zur Behandlung von Krankheiten  
 eingesetzt werden, die durch Kinasen und/oder durch kinase-vermittelte  
 Signaltransduktion verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden.  
 Somit eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung  
 und Prophylaxe von Krebs, Tumorwachstum, Arteriosklerose, diabetischer  
 35 Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Psoriasis und dergleichen bei  
 Säugetieren.

## Hintergrund der Erfindung

Krebs ist eine Krankheit, deren Ursachen unter anderem in einer gestörten Signaltransduktion zu sehen sind. Insbesondere deregulierte Signaltransduktion über Tyrosinkinasen spielt eine zentrale Rolle beim Wachstum und der Ausbreitung von Krebs (Blume-Jensen, P. und T. Hunter, Nature 411: 355-365, 2001; Hanahan D. und R. A. Weinberg, Cell 100:57-70, 2000). Tyrosinkinasen und insbesondere Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie die an sie bindenden Wachstumsfaktoren können so an deregulierter Apoptose, Gewebeinvasion, Metastasierung und allgemein an Signaltransduktionsmechanismen, die zu Krebs führen, beteiligt sein.

Wie bereits erwähnt, ist einer der Hauptmechanismen, durch den die Zellregulation bewirkt wird, die Transduktion der extrazellulären Signale über die Membran, die wiederum biochemische Wege in der Zelle modulieren. Protein-Phosphorylierung stellt einen Ablauf dar, über den intrazelluläre Signale von Molekül zu Molekül propagiert werden, was schließlich in einer Zellantwort resultiert. Diese Signaltransduktionskaskaden sind hoch reguliert und überlappen häufig, wie aus dem Vorliegen vieler Proteinkinasen wie auch Phosphatasen hervorgeht. Phosphorylierung von Proteinen tritt vorwiegend bei Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten auf, und Proteinkinasen wurden deshalb nach ihrer Spezifität des Phosphorylierungsortes, d. h. der Serin-/ Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen klassifiziert. Da Phosphorylierung ein sehr weit verbreiteter Prozess in Zellen ist, und da Zellphänotypen größtenteils von der Aktivität dieser Wege beeinflusst werden, wird zur Zeit angenommen, dass eine große Anzahl von Krankheitszuständen und/oder Erkrankungen auf entweder abweichende Aktivierung oder funktionelle Mutationen in den molekularen Komponenten von Kinasekaskaden zurückzuführen sind. Folglich wurde der Charakterisierung dieser Proteine und Verbindungen, die zur Modulation ihrer Aktivität fähig sind, erhebliche Aufmerksamkeit geschenkt (siehe Übersichtsartikel: Weinstein-Oppenheimer et al., Pharma. & Therap. 88:229-279, 2000).



Verschiedene Möglichkeiten zur Hemmung, Regulation und Modulation von Kinasen umfassen beispielsweise die Bereitstellung von Antikörpern, antisense-Ribozymen und Inhibitoren. In der Onkologieforschung sind insbesondere Tyrosinkinasen vielversprechende Targets. So sind zahlreiche synthetische kleine Moleküle als Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Behandlung von Krebs in der klinischen Entwicklung z.B. Iressa® oder Gleevec®. Allerdings sind hier noch zahlreiche Probleme zu lösen, wie Nebenwirkungen, Dosierung, Resistenz des Tumors, Tumorspezifität und Patientenauswahl.

Bei den Tyrosinkinasen handelt es sich um eine Klasse von Enzymen, die die Übertragung des endständigen Phosphats des Adenosintriphosphats auf Tyrosinreste bei Proteinsubstraten katalysieren. Man nimmt an, dass den Tyrosinkinasen bei verschiedenen Zellfunktionen über die Substratphosphorylierung eine wesentliche Rolle bei der Signaltransduktion zukommt. Obwohl die genauen Mechanismen der Signaltransduktion noch unklar sind, wurde gezeigt, dass die Tyrosinkinasen wichtige Faktoren bei der Zellproliferation, der Karzinogenese und der Zelldifferenzierung darstellen.

Die Tyrosinkinasen lassen sich in Rezeptor-Tyrosinkinasen und zytosolische Tyrosinkinasen einteilen. Die Rezeptor-Tyrosinkinasen weisen einen extrazellulären Teil, einen Transmembranteil und einen intrazellulären Teil auf, während die zytosolischen Tyrosinkinasen ausschließlich intrazellulär vorliegen.

Die Rezeptor-Tyrosinkinasen bestehen aus einer Vielzahl von Transmembranrezeptoren mit unterschiedlicher biologischer Wirksamkeit. So wurden ungefähr 20 verschiedene Unterfamilien von Rezeptor-Tyrosinkinasen identifiziert. Eine Tyrosinkinase-Unterfamilie, die die Bezeichnung EGFR- oder HER-Unterfamilie trägt, besteht aus EGFR, HER2, HER3 und HER4. Zu den Liganden dieser Rezeptor-Unterfamilie zählen der Epithel-Wachstumsfaktor (EGF), der Gewebewachstumsfaktor (TGF- $\alpha$ ), Amphi-

regulin, HB-EGF, Betacellulin und Heregulin. Die Insulin-Unterfamilie, zu der INS-R, IGF-IR und IR-R zählen, stellt eine weitere Unterfamilie dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen dar. Die PDGF-Unterfamilie beinhaltet den PDGF- $\alpha$ - and - $\beta$ -Rezeptor, CSFIR, c-kit und FLK-II. Außerdem gibt es die FLK-Familie, die aus dem Kinaseinsertdomänenrezeptor (KDR) oder VEGFR-2, der fötalen Leberkinase-1 (FLK-1), der fötalen Leberkinase-4 (FLK-4) und der fms-Tyrosinkinase-1 (flt-1) oder VEGFR-1 besteht. Die PDGF- und FLK-Familie werden üblicherweise aufgrund der zwischen den beiden Gruppen bestehenden Ähnlichkeiten in der Gruppe der Splitkinase-Domänen Rezeptor-Tyrosinkinasen zusammengefasst (Laird, A. D. und J. M. Cherrington, Expert. Opin. Investig. Drugs 12(1):51-64, 2003). Für eine genaue Diskussion der Rezeptor-Tyrosinkinasen siehe die Arbeit von Plowman et al., DN & P 7(6):334-339, 1994).

Die zytosolischen Tyrosinkinasen bestehen ebenfalls aus einer Vielzahl von Unterfamilien, darunter Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, and LIMK. Jede dieser Unterfamilien ist weiter in verschiedene Untergruppen unterteilt. So stellt zum Beispiel die Src-Unterfamilie eine der größten Unterfamilien dar. Sie beinhaltet Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr und Yrk. Die Src-Enzymunterfamilie wurde mit der Onkogenese in Verbindung gebracht. Für eine genauere Diskussion der zytosolischen Tyrosinkinasen, siehe die Arbeit von Bolen, Oncogene, 8:2025-2031, 1993.

Sowohl die Rezeptor-Tyrosinkinasen als auch die zytosolischen Tyrosinkinasen sind an Signalübertragungswegen der Zelle, die zu Leidenszuständen wie Krebs, Schuppenflechte und Hyperimmunreaktionen führen, beteiligt.

Die vorliegende Erfindung betrifft nun Verbindungen der Formel I, vorzugsweise als Regulatoren, Modulatoren oder Inhibitoren von Rezeptor-Tyrosinkinasen der Insulin-Unterfamilie, zu der der Insulinrezeptor IR, der "insulin like growth factor-1 receptor" IGF-1R und der "insulin related re-

ceptor" IRR zählen. Besondere Wirkung zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Inhibierung der Rezeptor-Tyrosinkinase IGF-1R.

5 Wie zuvor erwähnt, gehört der insulinähnliche Wachstumsfaktor-1-Rezeptor (IGF-1R) zur Familie der transmembranen Tyrosinkinase-Rezeptoren, wie der aus Blutplättchen stammende Wachstumsfaktor-Rezeptor (platelet derived growth factor receptor), der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor und der Insulinrezeptor. Es gibt zwei bekannte Ligan-  
10 den für den IGF-1R-Rezeptor. Dabei handelt es sich um IGF-1 und IGF-2. Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff "IGF" sowohl auf IGF-1 als auch auf IGF-2. Eine Übersicht über die insulinähnliche Wachstumsfaktor-Familie von Liganden, Rezeptoren und Bindungsproteinen findet sich in  
15 Krywicki und Yee, Breast Cancer Research and Treatment, 22:7-19, 1992.

Durch IGF/IGF-1R hervorgerufene Erkrankungen sind durch eine anomale Aktivität oder Hyperaktivität von IGF/IGF-1R gekennzeichnet. Anomale IGF-Aktivität betrifft entweder: (1) IGF- oder IGF-1R-Expression in Zellen,  
20 die gewöhnlich kein IGF oder IGF-1R exprimieren; (2) erhöhte IGF- oder IGF-1R-Expression, die zu unerwünschter Zellproliferation, wie Krebs, führt; (3) erhöhte IGF- oder IGF-1R-Aktivität, die zu unerwünschter Zellproliferation, wie Krebs, und/oder zu Hyperaktivität von IGF oder IGF-1R führt.  
25 Hyperaktivität von IGF oder IGF 1R bezieht sich entweder auf eine Amplifikation des Gens, das IGF-1, IGF-2, IGF-1R codiert, oder die Erzeugung eines Spiegels der IGF-Aktivität, der mit einer Zellproliferationserkrankung korreliert werden kann (d.h. mit steigendem IGF-Spiegel steigt die Schwere eines oder mehrerer Symptome der Zellproliferationserkrankung) die  
30 biologische Verfügbarkeit von IGF-1 und IGF-2 kann auch durch das Vorhandensein oder Fehlen eines Satzes von IGF-Bindungsproteinen (IGF-BP's) beeinflusst werden, von denen sechs bekannt sind. Hyperaktivität von IGF/IGF-1R kann auch durch eine Herunterregulation von IGF-2 ver-  
35 ursacht werden, das eine IGF-2-Bindungsdomäne, aber keine intrazelluläre Kinasedomäne enthält. Beispiele für durch IGF/IGF-1R hervorgerufene

5 Erkrankungen umfassen die verschiedenen mit IGF/IGF-1R in Zusammenhang stehenden malignen Erkrankungen beim Menschen, über die Cullen et al., Cancer Investigation, 9(4):443-454, 1991, eine Übersicht geben. Zur klinischen Bedeutung und der Rolle von IGF/IGF-1R bei der Regulation der Osteoblastenfunktion siehe Schmid, Journal of Internal Medicine, 234:535-542, 1993.

10 Die Aktivitäten von IGF-1R umfassen somit: (1) Phosphorylierung von IGF-1R-Protein; (2) Phosphorylierung eines IGF-1R-Proteinsubstrats; (3) Wechselwirkung mit einem IGF-Adapterprotein; (4) Oberflächenexpression des IGF-1R-Proteins. Weitere Aktivitäten des IGF-1R-Proteins können unter Verwendung von Standardtechniken identifiziert werden. Die IGF-1R-Aktivität kann durch Messen einer oder mehrerer der folgenden Aktivitäten untersucht werden: (1) Phosphorylierung von IGF-1R; (2) Phosphorylierung eines IGF-1R-Substrats; (3) Aktivierung eines IGF-1R-Adaptermoleküls und (4) Aktivierung stromabwärts gelegener Signalmoleküle und/oder (5) gesteigerte Zellteilung. Diese Aktivitäten können unter Verwendung nachstehend beschriebener und im Stand der Technik bekannter Techniken gemessen werden.

25 IGF-1R wurde als essentiell für die Erzeugung und Aufrechterhaltung des transformierten Phänotyps in mehreren Zelltypen in vitro und in vivo angesehen (R. Baserga, Cancer Research 55:249- 252, 1995). Von Heribimycin A wurde gesagt, dass es die IGF-1R-Protein-Tyrosinkinase und die Zellproliferation in menschlichen Brustkrebszellen hemmt (Sepp-Lorenzino et al., J. Cell Biochem. Suppl. 18b:246, 1994). Experimente zur Untersuchung der Rolle von IGF-1R bei der Transformation, bei denen Antisense-Strategien, dominant negative Mutationen und Antikörper gegen IGF-1R verwendet wurden, führten zu der Hypothese, dass IGF-1R ein bevorzugtes Ziel für therapeutische Eingriffe sein kann.

35

Über seine Rolle bei der Nährstoffzufuhr und bei Diabetes Typ II hinaus, wurde IGF-1R zudem mit mehreren Krebsarten in Verbindung gebracht. Beispielsweise hat man IGF-1 als autokrinen Wachstumsstimulator bei mehreren Tumorarten, z.B. menschlichen Brustkrebskarzinomzellen (Ar-  
5 teago et al., J. Clin. Invest., 84:1418-1423, 1989) und kleinen Lungentumorzellen (Macauley et al., Cancer Res., 50:2511-2517, 1989) identifiziert. Außerdem scheint IGF-1, der untrennbar mit dem normalen Wachstum und der normalen Differenzierung des Nervensystems verknüpft ist, auch  
10 ein autokriner Stimulator menschlicher Gliome zu sein. Sandberg-Nordqvist et al., Cancer Res., 53:2475-2478, 1993.

Ein Beispiel für die potenzielle Beteiligung von IGF-2 an Kolorektalkrebs könnte die Heraufregulation der IGF-2-mRNA in Kolontumoren verglichen  
15 mit normalem Dickdarmgewebe sein. (Zhang et al., Science 276:1268-1272, 1997) IGF-2 kann auch eine Rolle bei der durch Hypoxie verursachten Neuvaskularisation von Tumoren spielen. (Mines et al., Int. J. Mol. Med. 5:253-259, 2000) IGF-2 kann auch über die Aktivierung einer Insulin-  
20 rezeptor-Isoform-A eine Rolle bei der Tumorigenese spielen. Die IGF-2-Aktivierung der Insulinrezeptor-Isoform-A aktiviert Signalwege für das Überleben von Zellen, aber das Ausmaß ihres Beitrags zu Tumorzellwachstum und -überleben ist zurzeit noch unbekannt. Die Kinasedomäne  
25 der Insulinrezeptor-Isoform-A ist mit derjenigen des Standard-Insulinrezeptors identisch (Scalia et al., J. Cell Biochem. 82:610-618, 2001).

Die Bedeutung von IGF-1R und seiner Liganden in Zelltypen in Kultur (Fibroblasten, Epithelzellen, glatte Muskelzellen, T-Lymphozyten, Myeloid-  
30 zellen, Chondrozyten und Osteoblasten (die Stammzellen des Knochenmarks)) wird durch die Fähigkeit von IGF-1, Zellwachstum und -proliferation zu stimulieren, demonstriert (Goldring und Goldring, Eukaryotic Gene Expression, 1:301-326, 1991). In einer Reihe neuerer Veröffentlichungen legen Baserga et al. nahe, dass IGF-1R eine zentrale Rolle beim  
35

Mechanismus der Transformation spielt und als solcher ein bevorzugtes Ziel für therapeutische Eingriffe bei einem breiten Spektrum menschlicher maligner Erkrankungen sein könnte (Baserga, Cancer Res., 55:249-252, 1995; Baserga, Cell, 79:927-930, 1994; Coppola et al., Mol. Cell. Biol., 14:4588-4595, 1994; Baserga, Trends in Biotechnology, 14:150-152, 1996; H.M. Khandwala et al., Endocrine Reviews, 21:215-244, 2000).

Die wichtigsten Krebsarten, die unter Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung behandelt werden können, umfassen Brustkrebs, Prostatakrebs, Kolorektalkrebs, kleinzelligen Lungenkrebs, nicht-kleinzelligen Lungenkrebs, das multiple Myelom sowie das Nierenzellkarzinom und das Endometriumkarzinom.

IGF-1 wurde auch mit der Neovaskularisation der Retina in Verbindung gebracht. Bei einigen Patienten mit hohen IGF-1-Spiegeln wurde eine proliferative Diabetes-Retinopathie beobachtet. (L.E. Smith et al., Nature Medicine, 5:1390-1395, 1999)

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können sich aber auch als Mittel zur Alterungsverzögerung eignen. Es wurde beobachtet, dass es eine Verbindung zwischen IGF-Signalen und Alterung gibt. Experimente haben gezeigt, dass Säuger mit kalorienreduzierter Diät niedrige Insulin- und IGF-1-Spiegel aufweisen und eine längere Lebensdauer aufweisen. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Insekten gemacht (siehe C. Kenyon, Cell, 105:165-168, 2001; E. Strauss, Science, 292:41-43, 2001; K.D. Kimura et al., Science, 277:942-946, 1997; M. Tatar et al., Science, 292:107-110, 2001).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter Rezeptor-Aktivität. Insbesondere lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindun-

gen deshalb bei der Behandlung gewisser Krebsformen einsetzen, wie bspw. Brustkrebs, Prostatakrebs, Darmkrebs, kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Lungenkrebs, multiples Myelom, Nierenzellkarzinom oder Korpuskarzinom.

5

Weiterhin denkbar ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von diabetischer Retinopathie oder zur Verzögerung des Alterungsprozesses. Insbesondere eignen sie sich zur Verwendung in diagnostischen Verfahren zu Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter IGF-1R-Aktivität.

10

Zudem können die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, um bei gewissen existierenden Krebs-Chemotherapien und -Bestrahlungen additive oder synergistische Effekte zu erzielen und/oder, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebs-Chemotherapien und -Bestrahlungen wiederherzustellen.

15

20

Eine Reihe von aza-Indol-Verbindungen wurden bisher als Kinase-Inhibitoren beschrieben, etwa in der WO 02/092603, WO 04/043388 oder der WO 04/016609.

25

Der Erfindung lag nunmehr die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit vorteilhaften therapeutischen Eigenschaften aufzufinden, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

30

So ist die Identifikation und Bereitstellung von chemischen Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinasen spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, wünschenswert und daher ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

35

## Beschreibung der Erfindung

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere wurde gefunden, dass die erfindungsgegenständlichen Verbindungen der Formel I überraschenderweise wirksame Kinase-Inhibitoren darstellen, wobei sie insbesondere eine Tyrosinkinase-inhibierende Wirkung, und in besonderem Maße eine IGF-R1 inhibierende Wirkung zeigen.

Generell gilt, dass sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind. Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter die für die Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der nachstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Fluor oder Chlor.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear), verzweigt oder cyclisch, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 C-Atome.

So bedeutet A beispielsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, lineares oder verzweigtes Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl.



5 A bedeutet bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch NH, NA, CONH, NHCO oder –CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Cl ersetzt sein können, wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-  
propyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, 1,1-Difluormethyl, 1,1,1-Trifluorethyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy,  
10 und worin eine oder zwei CH<sub>3</sub>-Gruppen durch NH<sub>2</sub>, NAH, NA<sub>2</sub> oder CN ersetzt sein können, wie bspw. N, N'-Dimethylaminoalkyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, 5-Aminopentyl, 3-Aminomethyl-cyclobutyl, Cyanoalkyl, (Isoindol-1,3-dion)2-yl oder (Carbamidsäure-tert.-butylester)-  
15 butyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

20 Ar, Ar-A (Aryl-alkyl) bzw. A-Ar (Alkyl-aryl) bedeuten z.B. unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl,  
25 Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyl-oxy, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl mono-, di- oder  
30 trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

Ar, Ar-A bzw. A-Ar bedeuten weiterhin Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxy-  
35 phenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder

p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl, (4-Methoxy-phenyl)methyl, (3-Methoxy-phenyl)methyl, (4-Methoxy-phenyl)ethyl, (3-Methoxy-phenyl)ethyl.

25

Ar, Ar-A bzw. A-Ar bedeuten weiterhin vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach z.B. durch Carbonylsauerstoff, F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, Propyl, Phenyl, Benzyl, -CH<sub>2</sub>-Cyclohexyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Nitro, Cyan, Carboxy, Methoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Acetamino, Ureido, Methylsulfonylamino, Formyl, Acetyl, Aminosulfonyl und/oder Methylsulfonyl substituiertes 2-, 3- oder 4-Phenyl, 2-, 3- oder 4-Phenyl-methyl, 2-, 3- oder 4-Phenyl-ethyl, 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-

35

- Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-methyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-ethyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazin-1- oder 4-yl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 2-, 3-, 4- oder 5-Isoindolyl, 2-, 6-, -oder 8-Purinyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7- Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinoliny, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoliny, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazoliny, 5- oder 6-Chinoxaliny, 4-, 5-, oder 6-Phthalazinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.
- Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein und bedeuten z.B. auch 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 2-, 3-, 5- oder 6-Piperidin-1 oder 4-yl, 2-, 3- oder 4-Morpholiny, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-

Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethyendioxy)-phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methyendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

5

Die Bezeichnung „substituiert“ bezieht sich vorzugsweise auf die Substitution mit den obengenannten Substituenten, wobei mehrere unterschiedliche Substitutionsgrade möglich sind, falls nicht anders angegeben.

10

Erfindungsgemäß sind auch alle physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere dieser Verbindungen, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren aufweisen. Sie können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten und in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen. Gegenstand der Erfindung sind deshalb auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie Hydrate und Solvate dieser Verbindungen.

20

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

25

30

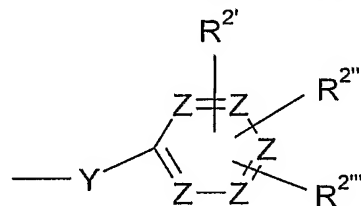
Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfel-

35

säure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wässrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

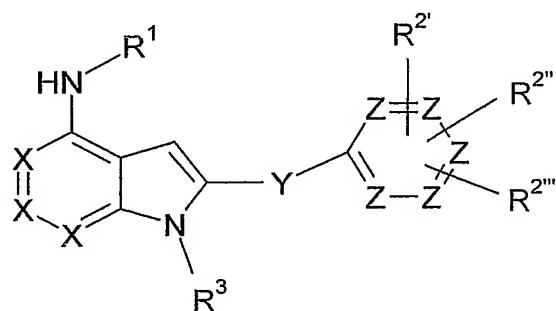
Eine elegante Methode zur Spaltung von Racematen mit Estergruppen (z.B. Acetylerster) stellt die Verwendung von Enzymen, insbesondere Esterasen, dar.

Vorzugsweise ist bei den Verbindungen der Formel I die Gruppierung



über die 2- oder 3-Position entsprechend der Indol-Nomenklatur mit der von Indol bzw. 2,3-Dihydroindol abgeleiteten Gruppierung verknüpft.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I entspricht der Formel Ia



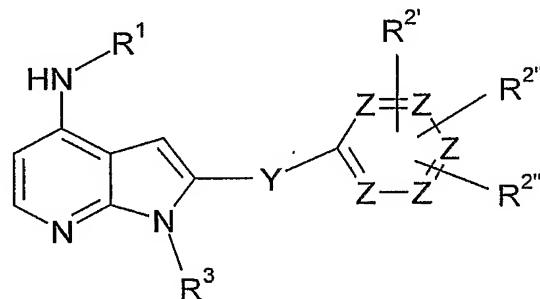
Ia,

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , Y und Z die für die Formel I angegebene Bedeutung haben sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

Eine weiter bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel Ia entspricht der Formel AII

10



15

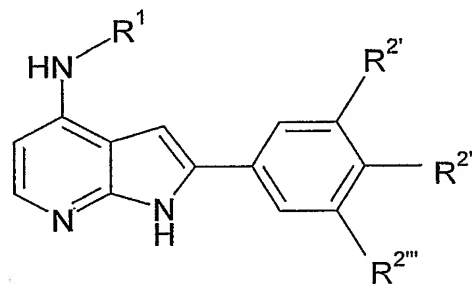
AII,

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , Y und Z die für die Formel I bzw. Ia angegebene Bedeutung haben sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel AII entspricht der Formel AIII

25



30

AIII,

worin Y eine Bindung, Z CH,  $R^3$  H bedeutet und  $R^1$  bzw.  $R^2$  die für die Formel I, Ia bzw. AII angegebene Bedeutung haben sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

Weiter bevorzugte Untergruppen von Verbindungen der Formel I, Ia, AII und AIII können durch die folgenden Teilformeln Aa bis Ag ausgedrückt werden, die den Formeln I, Ia, AII bzw. AIII entsprechen, worin jedoch

5

bei der Teilformel Aa

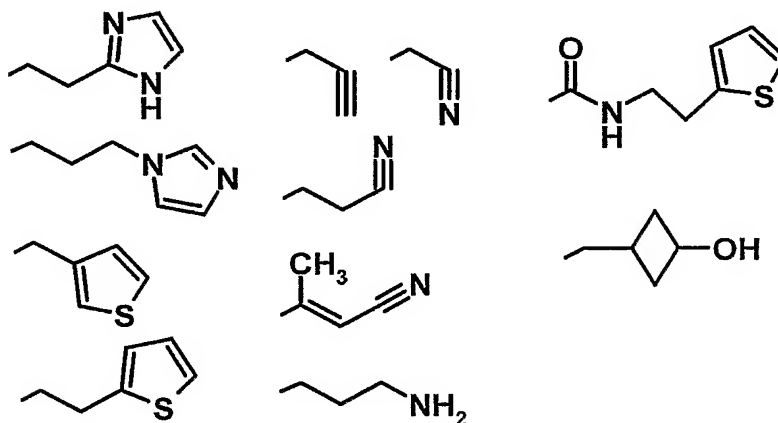
R<sup>1</sup> unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, Cyano, Methyl, CHal<sub>3</sub> oder Methoxy substituiertes Phenyl, Phenyl-carbonyl, Phenylmethyl, Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyridylethyl, Pyrimidyl, Piperazyl, Chinoliny, Imidazolyl, Imidazolpropyl, Pyrrolyl, Pyrrolylethyl, weiterhin H, N,N'-Dimethylaminopropyl oder Cyanobutyl oder einen der folgenden Reste

10

15

20

25



30

wobei die Verknüpfung mit dem Grundkörper der Formeln I, Ia, AII bzw. AIII jeweils über die nach links stehende Bindung, die keine Methylgruppe ist, erfolgt, bedeutet

und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

bei der Teilformel Ab

R<sup>2'</sup>, R<sup>2''</sup>, R<sup>2'''</sup> jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, 2-Phenyl-ethoxy, 3-Phenyl-propoxy oder 4-Phenyl-butoxy bedeuten

35

und  $R^1$ ,  $R^3$  die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

bei der Teilformel Ac

5  $R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy oder 3-Phenyl-propoxy bedeuten

und  $R^1$ ,  $R^3$  die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

bei der Teilformel Ad

10  $R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  jeweils Methoxy bedeuten

und  $R^1$ ,  $R^3$  die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

bei der Teilformel Ae

15  $R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, 2-Phenyl-ethoxy, 3-Phenyl-propoxy oder 4-Phenyl-butoxy bedeuten

und  $R^1$ ,  $R^3$  die für die Teilformel Aa angegebene Bedeutung haben,

20 bei der Teilformel Af

$R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy oder 3-Phenyl-propoxy bedeuten

und  $R^1$ ,  $R^3$  die für die Teilformel Aa angegebene Bedeutung haben,

25

bei der Teilformel Ag

$R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  jeweils Methoxy bedeuten

und  $R^1$ ,  $R^3$  die für die Teilformel Aa angegebene Bedeutung haben

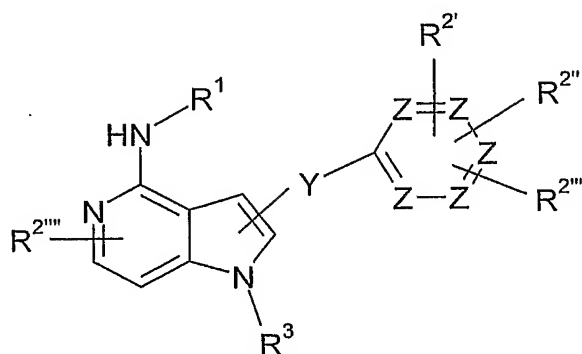
30

sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

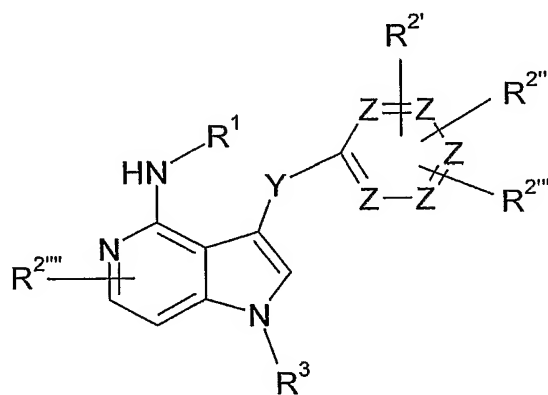


Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I entspricht der Formel BII



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , Y und Z die für die Formel I angegebene Bedeutung haben sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Eine weiter bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel BII entspricht der Formel BIII



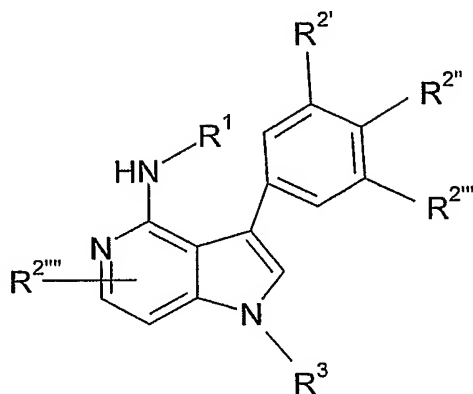
BIII,

worin sämtliche Reste die für die Formel BII angegebene Bedeutung haben.

Eine noch weiter bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel BIII entspricht der Formel BIV

5

10



BIV,

15

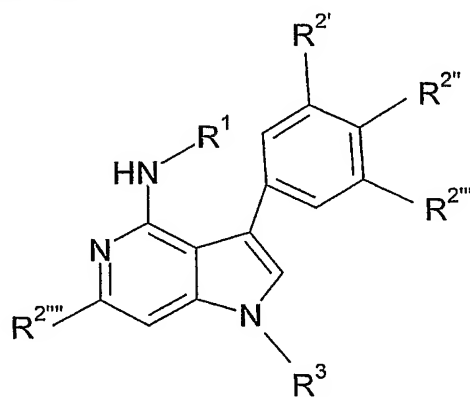
worin Y eine Bindung, Z CH bedeutet und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> bzw. R<sup>3</sup> die für die Formel I, BII bzw. BIII angegebene Bedeutung haben sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

Eine noch stärker bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel BIV entspricht der Formel BV

25

30



BV,

35

worin sämtliche Reste die für die Formel BIV angegebene Bedeutung haben sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 Weiter bevorzugte Untergruppen von Verbindungen der Formel I, BII, BIII  
BIV und BV können durch die folgenden Teilformeln Ba bis Bg ausgedrückt werden, die den Formeln I, BII, BIII, BIV bzw. BV entsprechen, worin jedoch

bei der Teilformel Ba

10  $R^1$  unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, Cyano, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Phenylmethyl, Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyridylethyl, Pyrimidyl, Piperazyl, Chinoliny, Imidazoyl, Imidazolpropyl, Pyrrolyl, Pyrrolylethyl sowie H bedeutet

15 und  $R^2$  bzw.  $R^3$  die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

bei der Teilformel Bb

20  $R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, Phenyl-methoxy oder Phenyl-ethoxy bedeuten,

$R^{2''''}$  H, Hal oder  $NH_2$

und  $R^1$  bzw.  $R^3$  die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

25 bei der Teilformel Bc

einer der Reste  $R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  Methoxy oder Phenyl-methoxy und die anderen beiden H bedeuten

und  $R^1$  bzw.  $R^3$  die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

30

bei der Teilformel Bd

$R^3$  2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, 5-Aminopentyl, 3-Aminomethyl-cyclobutyl, (Isoindol-1,3-dion)2-yl oder 4-(Carbaminsäure-tert.-butylester)but-1-yl bedeutet

35 und  $R^1$  bzw.  $R^2$  die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

bei der Teilformel Be

$R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, Phenyl-methoxy oder Phenyl-ethoxy,

$R^{2''''}$  H, Cl oder  $NH_2$ ,

5  $R^1$  unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, Cyano, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Phenylmethyl, Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyridylethyl, Pyrimidyl, Piperazyl, Chinoliny, Imidazolyl, Imidazolpropyl, Pyrrolyl, Pyrrolylethyl sowie H und

10  $R^3$  2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, 5-Aminopentyl, 3-Aminomethyl-cyclobutyl, (Isoindol-1,3-dion)2-yl oder 4-(Carbamidsäure-tert.-butylester)but-1-yl bedeutet,

15

bei der Teilformel Bf

einer der Reste  $R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  Methoxy oder Phenyl-methoxy und die anderen beiden H bedeuten

$R^1$  H, Pyridyl, Pyridylmethyl oder (4-Methoxy-phenyl)methyl und

20

$R^3$  2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, 5-Aminopentyl, 3-Aminomethyl-cyclobutyl, (Isoindol-1,3-dion)2-yl oder 4-(Carbamidsäure-tert.-butylester)but-1-yl bedeutet,

25

bei der Teilformel Bg

einer der Reste  $R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  Methoxy oder Phenyl-methoxy und die anderen beiden H bedeuten

$R^1$  H, Pyrid-2 oder 3-yl, Pyrid-2 oder 3-yl-methyl oder (4-Methoxy-phenyl)methyl und

30

$R^3$  2-Aminoethyl, 3-Amino-n-propyl, 4-Amino-n-butyl, 5-Amino-n-pentyl, 3-Aminomethyl-cyclobut-1-yl, (Isoindol-1,3-dion)2-yl oder 4-(Carbamidsäure-tert.-butylester)but-1-yl bedeutet

35

sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen, ausgewählt aus den in der Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 Die in der Tabelle 1 angegebenen Schmelzpunkte beziehen sich, sofern kein Anion angegeben ist, auf die freie Base. In denjenigen Fällen, wo der Schmelzpunkt aufgrund von Zersetzung nicht bestimmt werden kann, ist eine Zersetzungstemperatur angegeben. Kann eine Verbindung nicht kristallin erhalten werden, ist die Materialbeschaffenheit bei Raumtemperatur angegeben (Öl bzw. Harz).

15

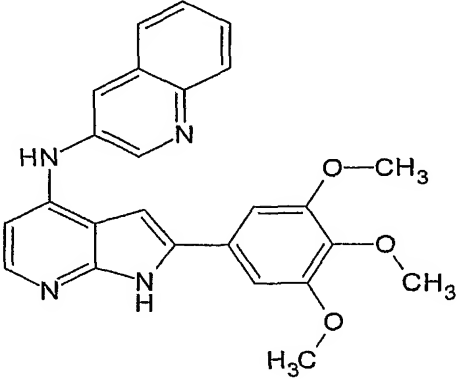
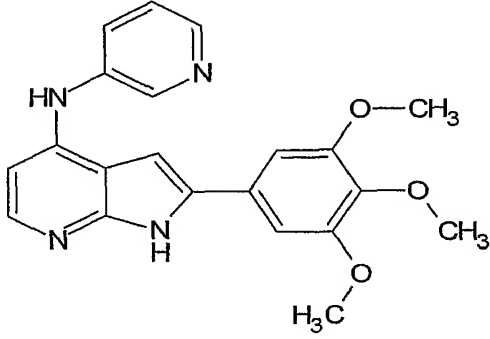
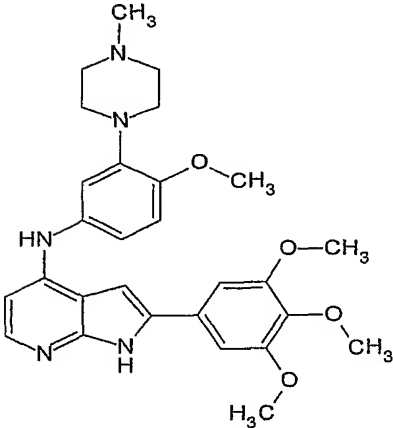
20

25

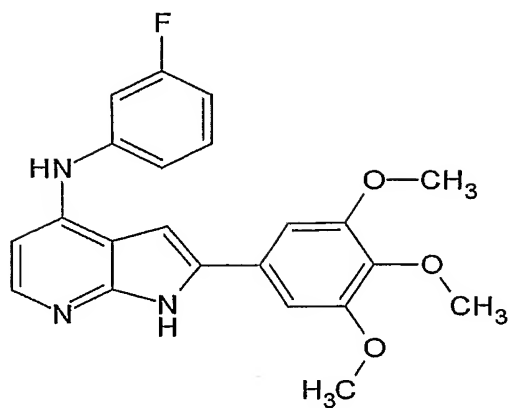
30

35

Tabelle 1

		IC50 ( $\mu$ M), IGF1R	Schmelzpunkt
1		14	227-228,5°C (Dihydrochlorid)
2		0,76	202-203°C (Dihydrochlorid- hydrat)
3		0,99	78-80°C (Trihydrochlorid- trihydrat)

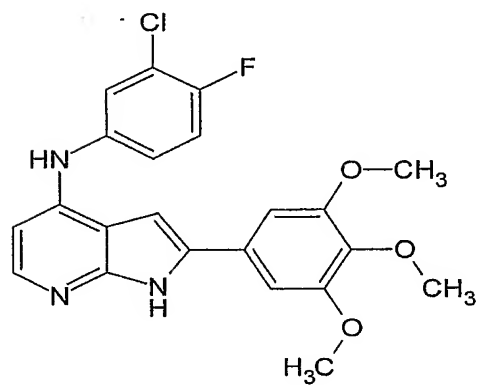
4



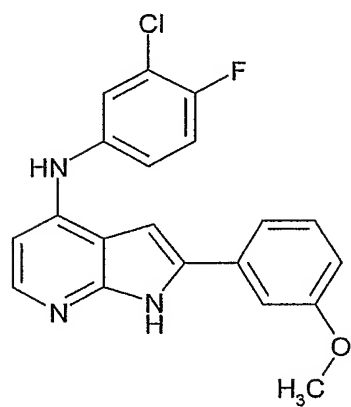
0,86

80-81°C

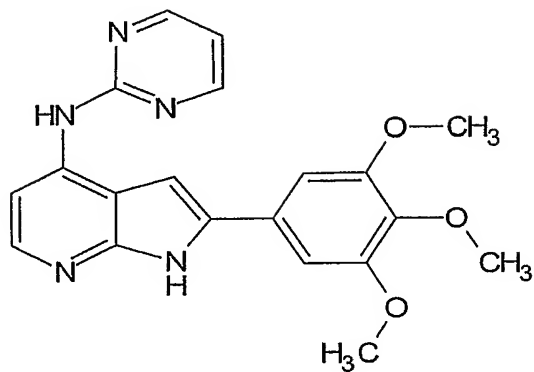
5

267,5-269°C  
(Hydrochlorid)

6

164-165°C  
(Hydrochlorid)

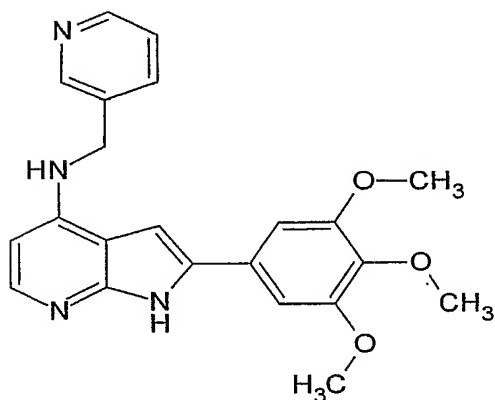
7



0,76

292-294°C  
(Dihydrochlorid -  
hydrat)

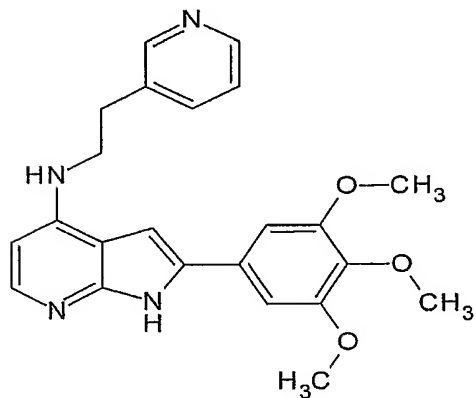
8



0,93

181,5-183°C  
(Dihydrochlorid-  
Dihydrat)

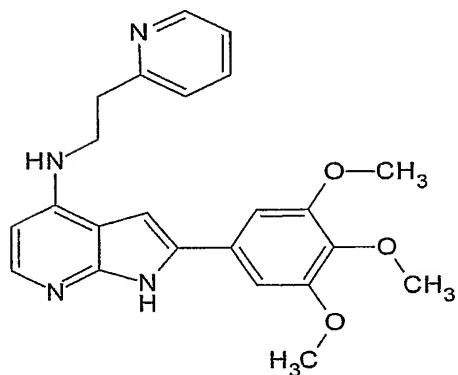
9



1,2

105,5-106,5°C  
(Dihydrochlorid-  
Dihydrat)

10

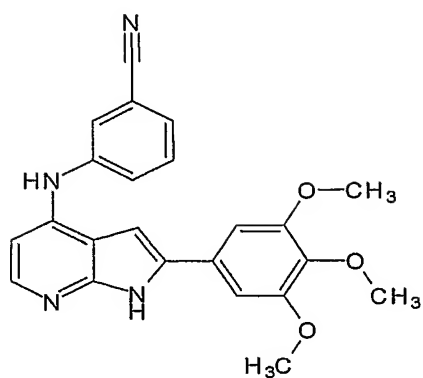


1,4

153-154°C  
(Dihydrochlorid-  
Dihydrat)



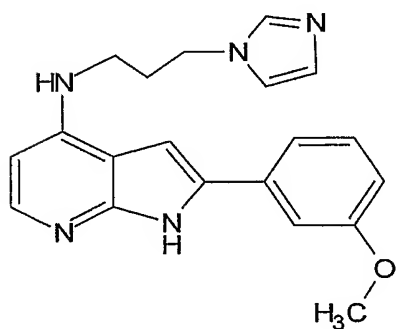
11



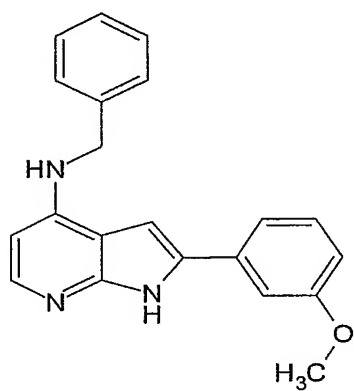
1,6

291,0-292,5°C  
(Hydrochlorid-  
Dihydrat)

12

161-162°C  
(Dihydrochlorid)

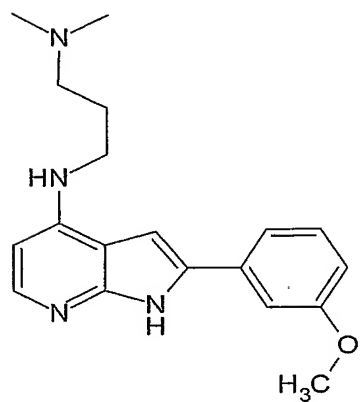
14



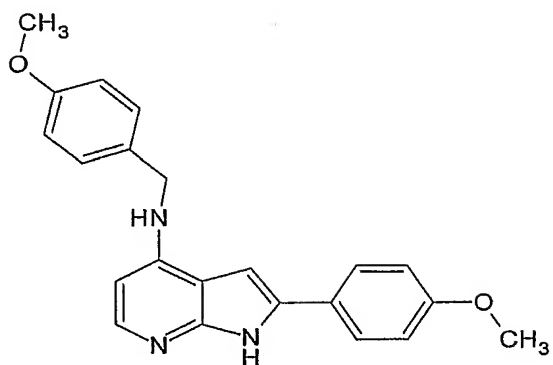
10

117-119°C  
(Hydrochlorid)

15

257-258°C  
(Dihydrochlorid-  
Hydrat)

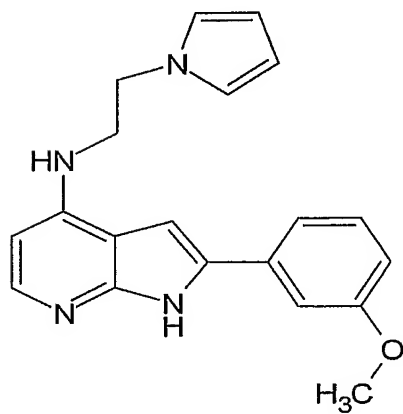
16



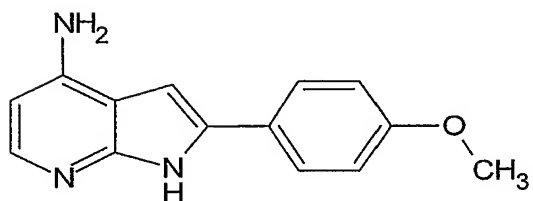
11

196-197°C  
(Hydrochloride)

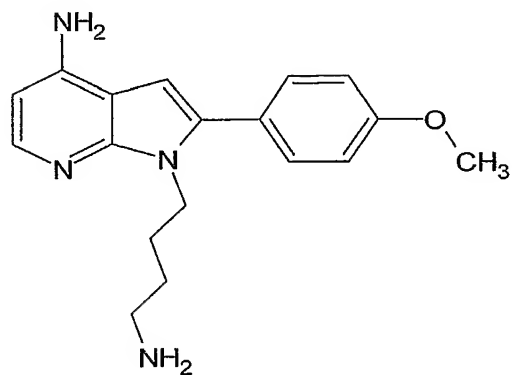
17

218 - 219°C  
(Hydrochlorid)

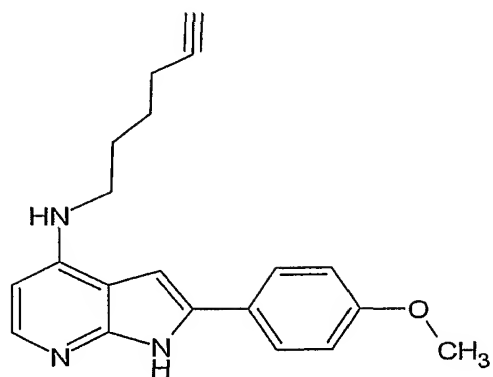
18



19



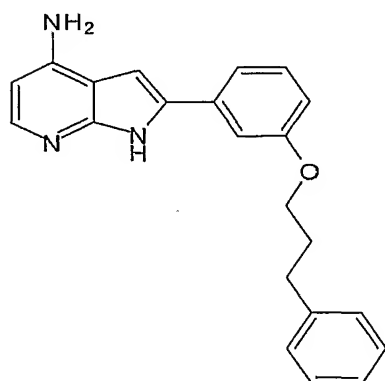
20



9,9

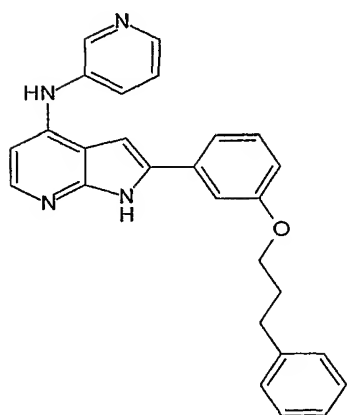
118-120°C  
(Hydrochlorid  
Hydrat)

21



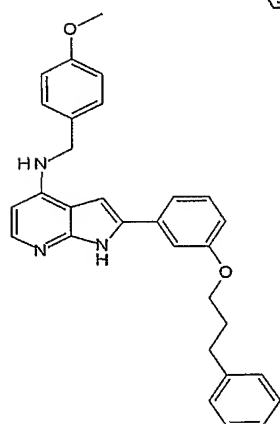
Öl

22



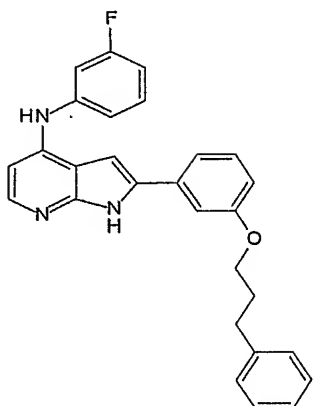
166-167,5°C  
(2HCl)

23

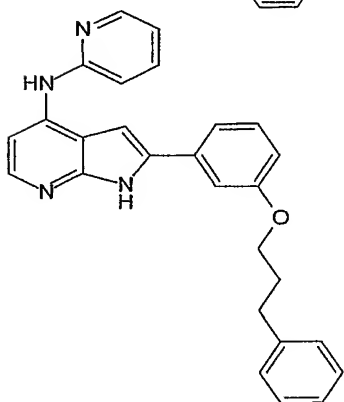


164-165°C

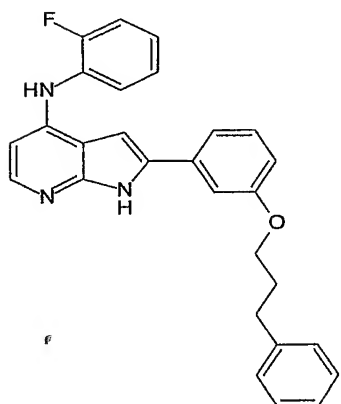
24

210-211,5°C  
(HCl)

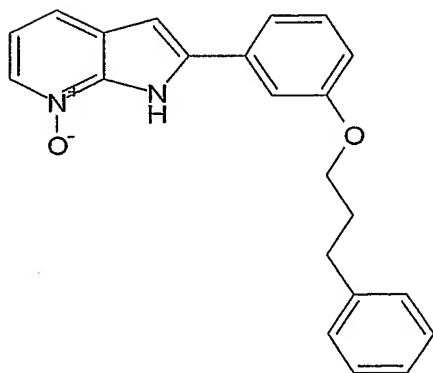
25

175-176°C  
(HCl)

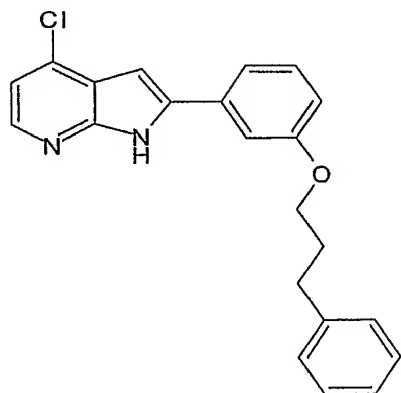
26

155-156°C  
(HCl)

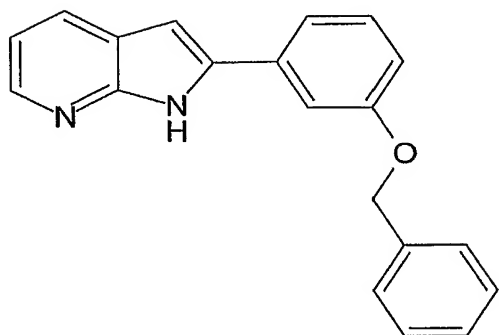
27



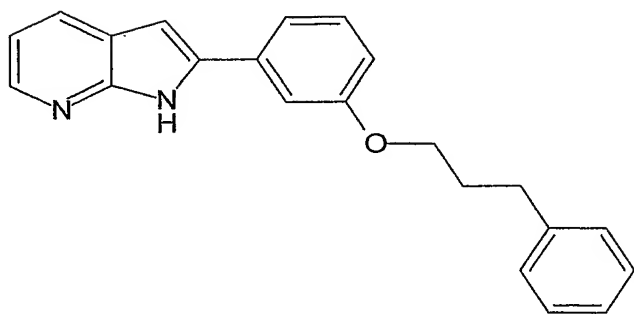
28



29

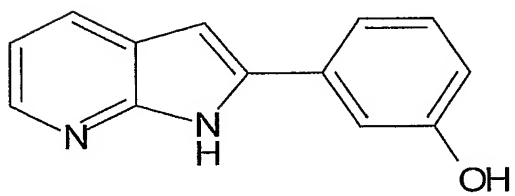


30



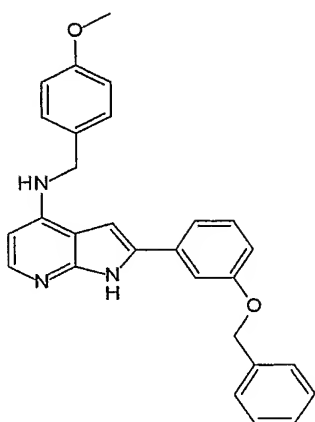
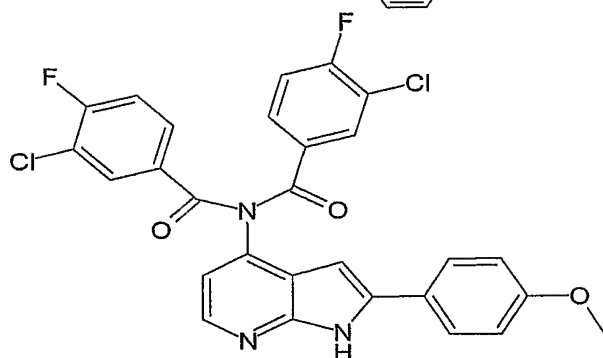
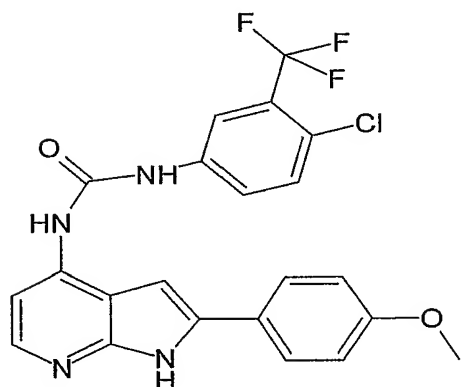
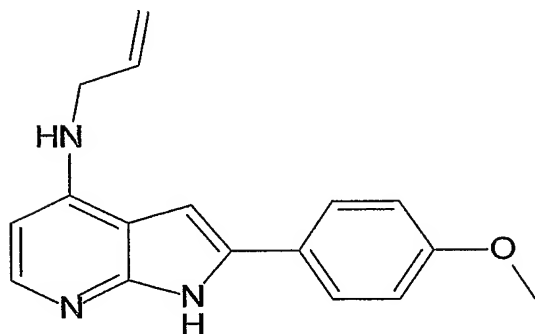
128-129°C

31

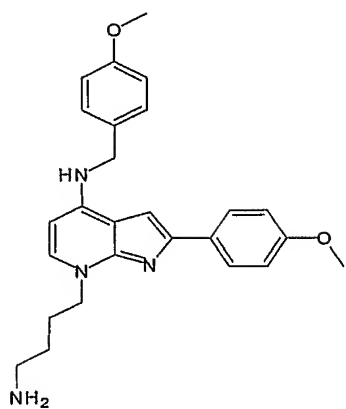


210,5-211°C

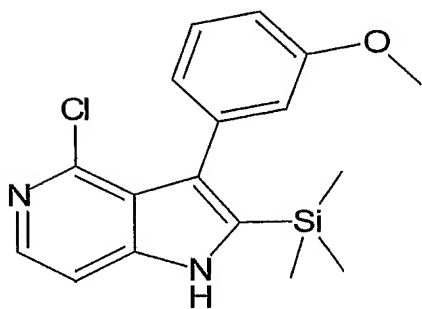
32 218-219°C

33 142-144°C  
(TFA)34 141-142°C  
(TFA)35 189,5-190°C  
(TFA)

36

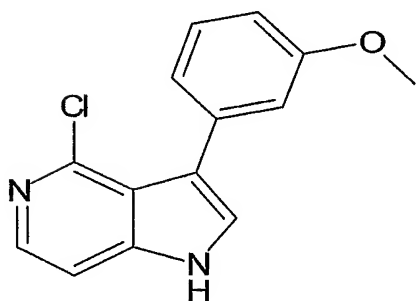
127-127,5°C  
(TFA)

37



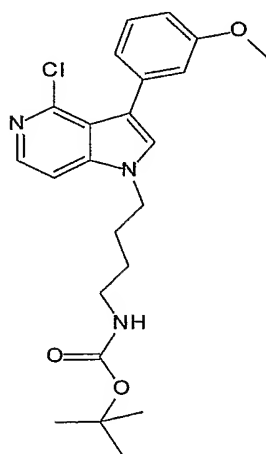
137°C

38



Öl

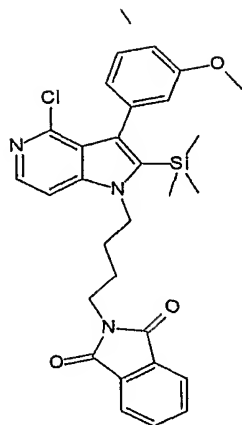
39



Öl

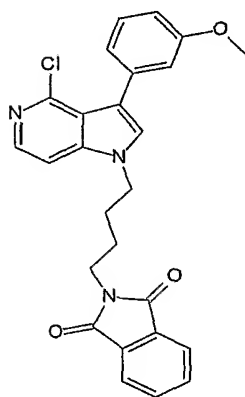
- 35 -

40



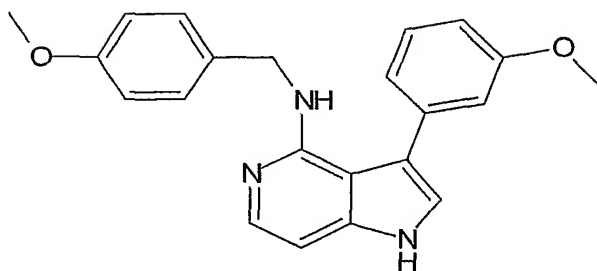
183-184°C (TFA)

41



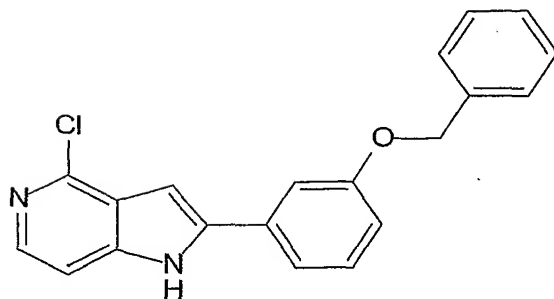
Öl

42



226-227°C (HCl)

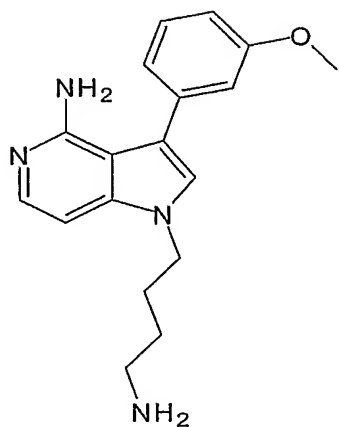
43



Öl

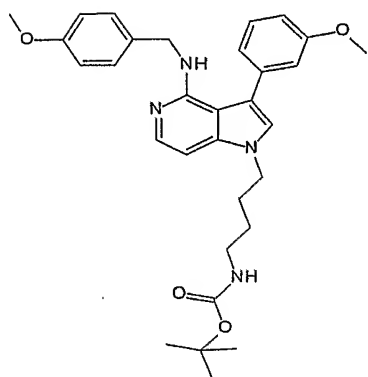


44



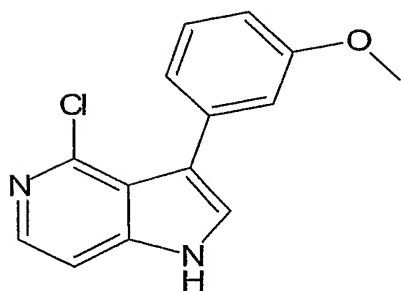
Harz

45



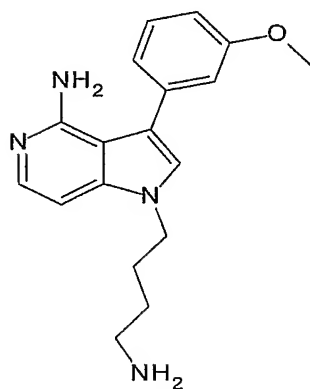
Öl

46



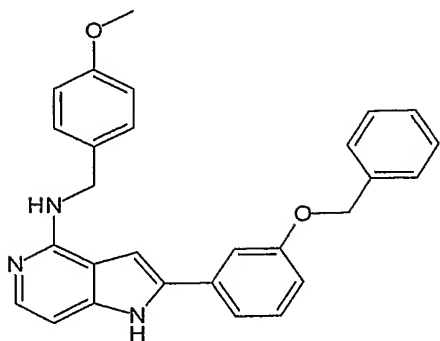
159,5-160°C

47



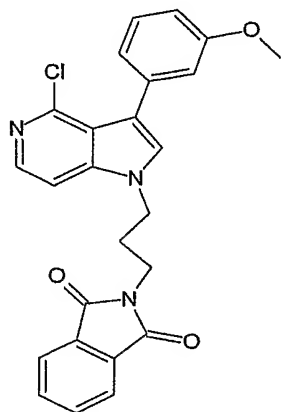
50°C (TFA)

48



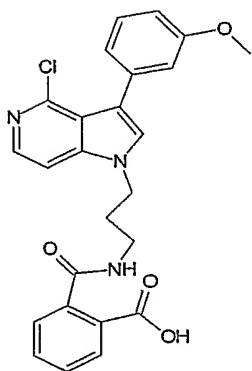
130-131°C (TFA)

49



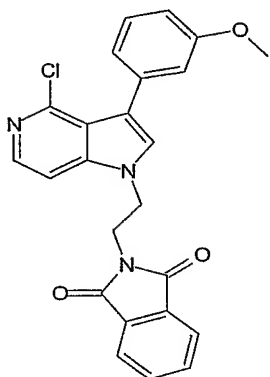
129-130°C (TFA)

50

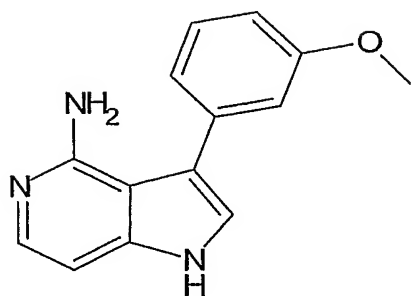


122-124°C

51

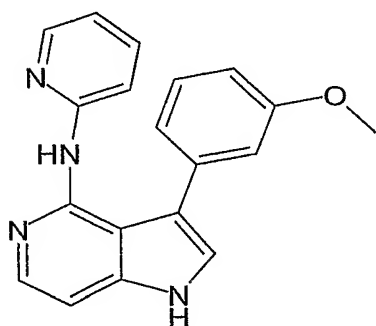
130°C (TFA,  
Zersetzung)

52



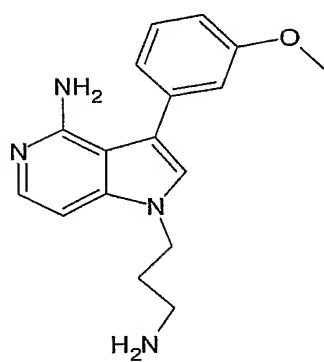
Öl

53



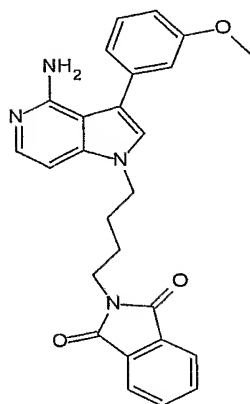
&gt;299°C

54



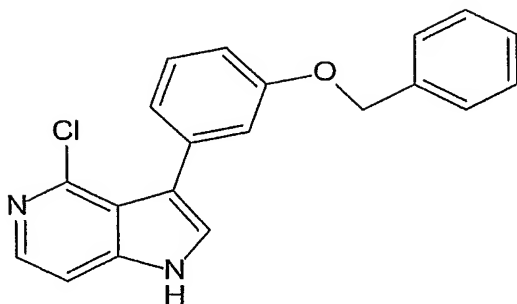
Öl

55



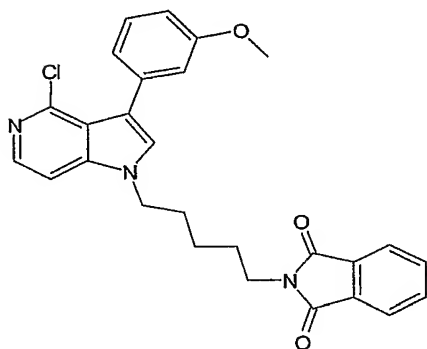
188-189°C (TFA)

56



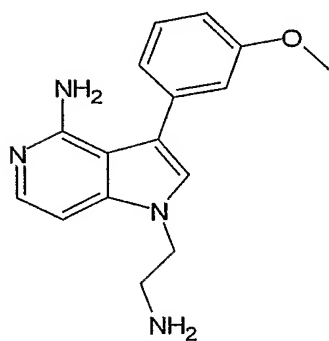
156-158°C

57



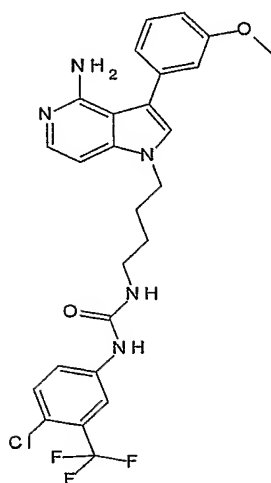
Harz

58



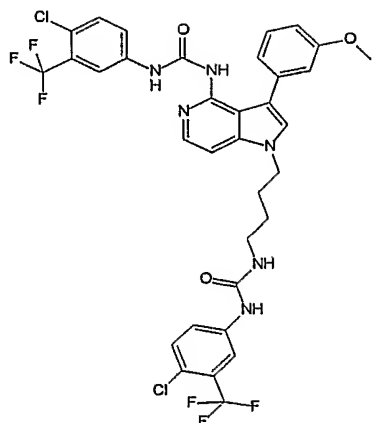
Öl

59



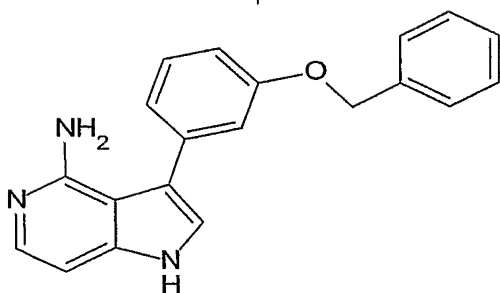
Öl

60



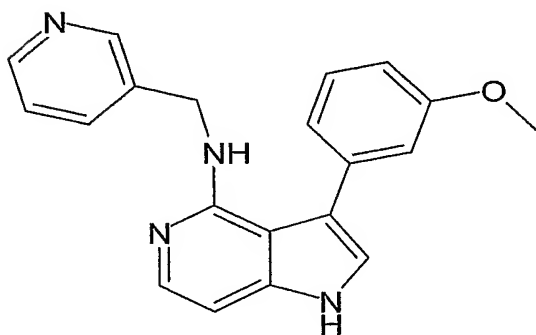
Öl

61

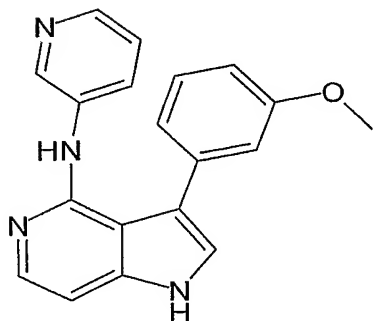


Harz

62

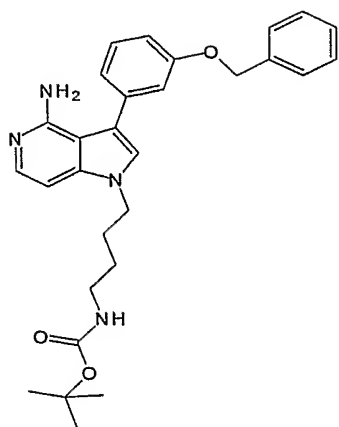
80°C  
(Zersetzung)

63

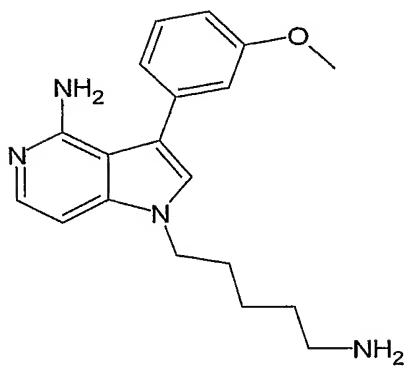


177-178°C

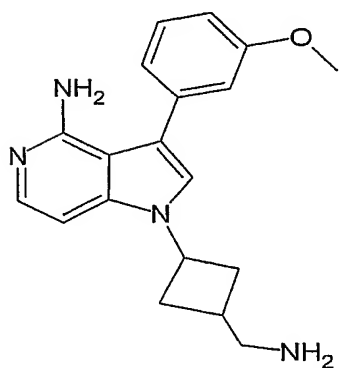
64 Harz (TFA)



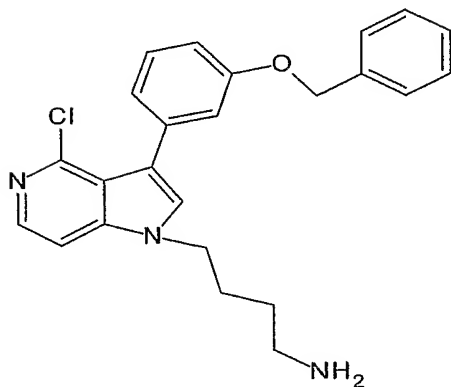
65 Harz (TFA)



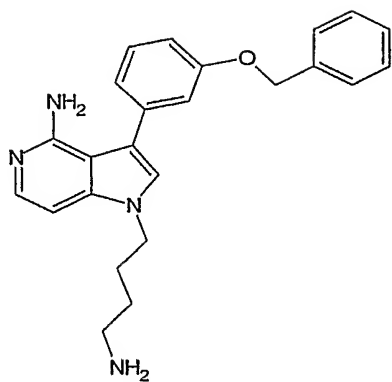
66 Harz (TFA)



67 Öl (TFA)



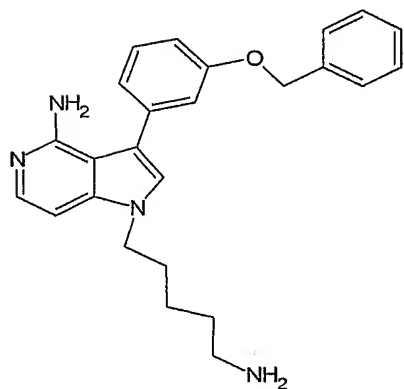
68



20

Öl

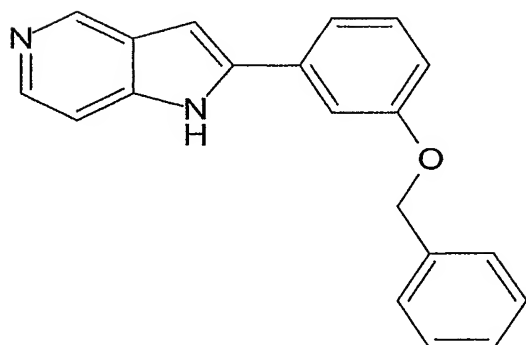
69



5,7

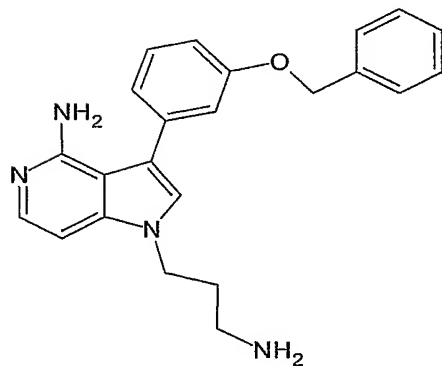
75-78°C

70



168-170°C

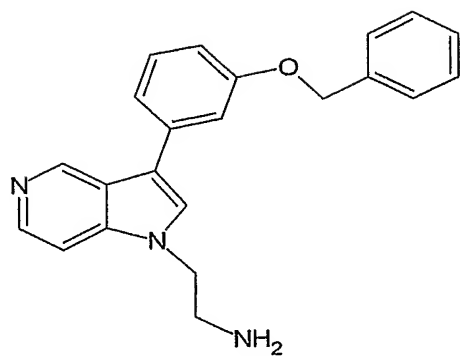
71



4,8

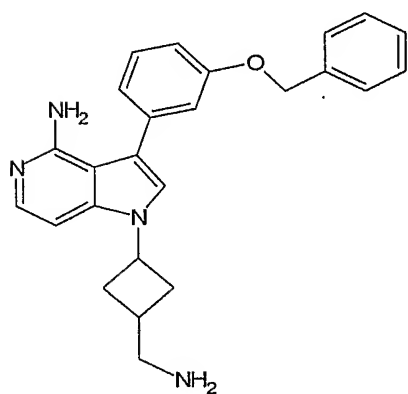
Öl

72



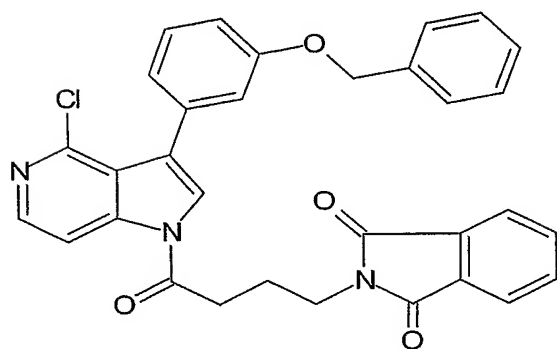
25

73

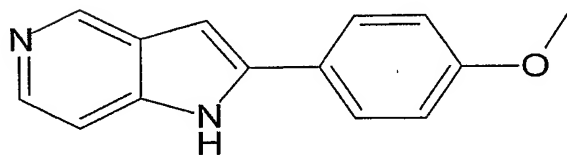


0,91

74



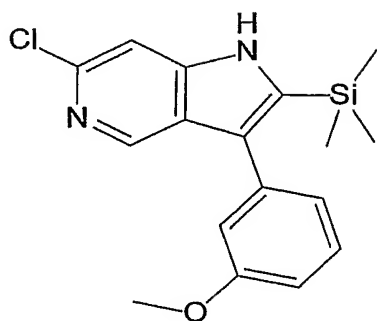
75



205-207°C

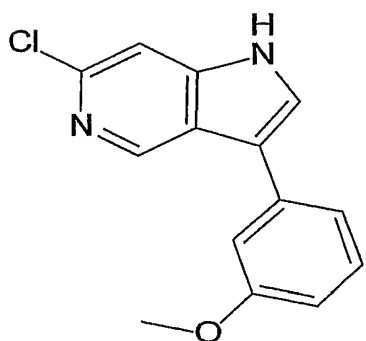


76



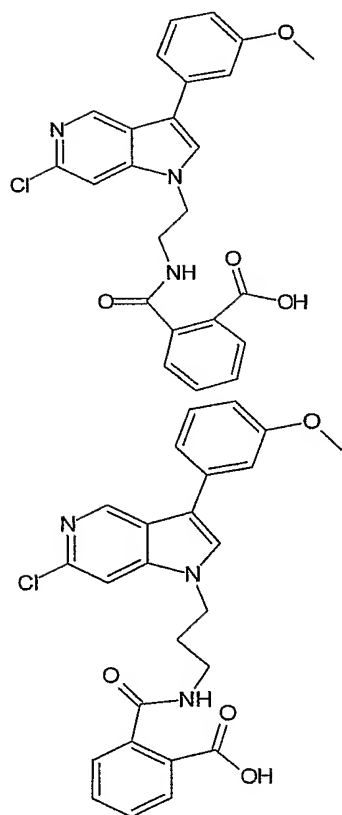
179-179,5°C

77

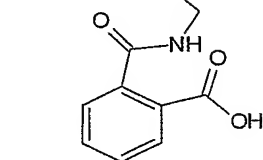


211-212°C

78

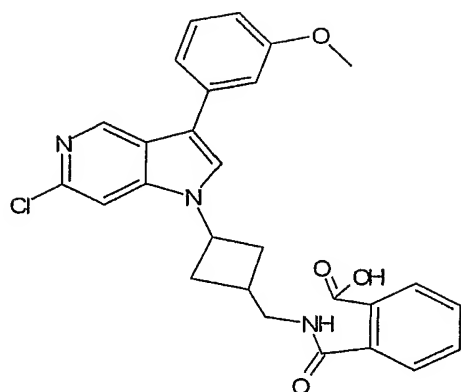
160°C  
(Zersetzung)

79



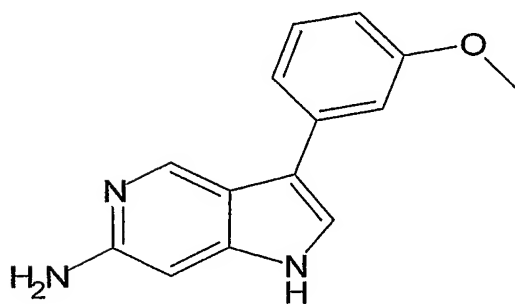
100-101°C

80



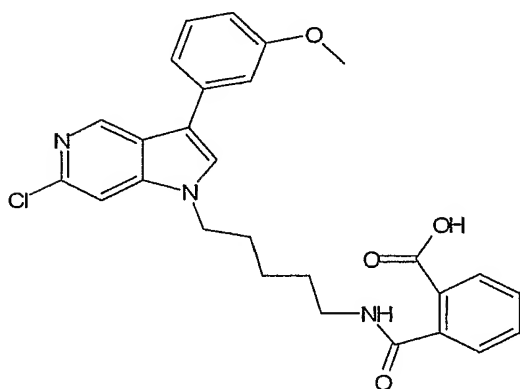
177-180°C

81



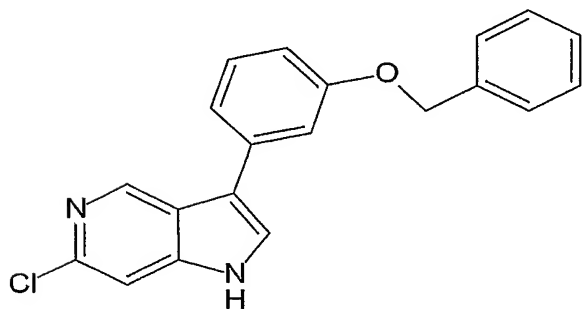
Öl

82



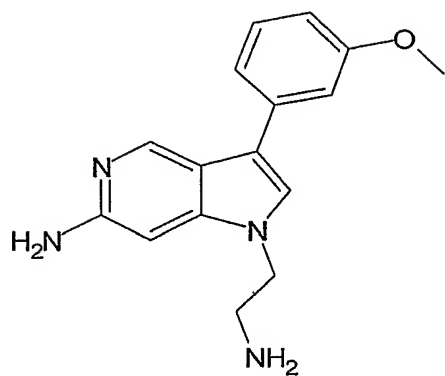
97-99°C

83



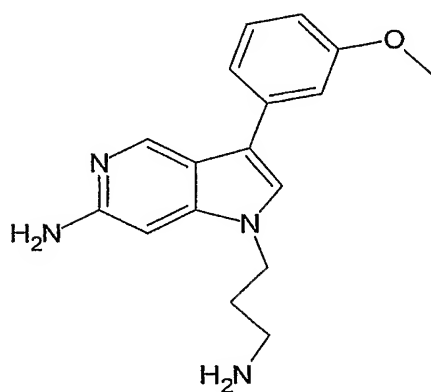
225-228,5°C

84



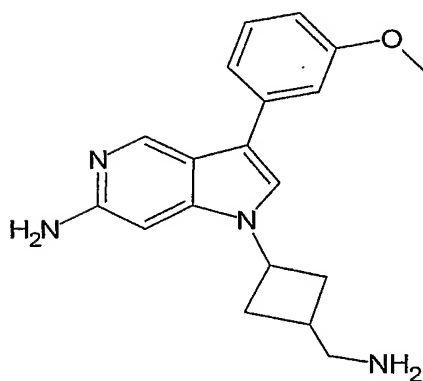
Harz

85



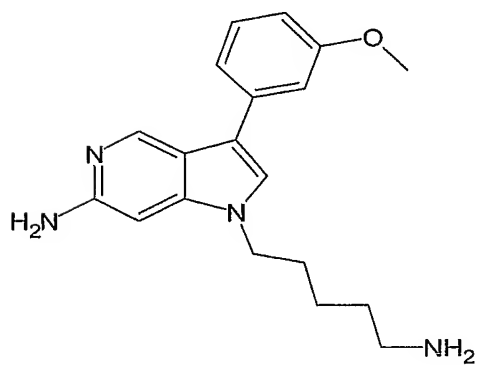
Harz

86



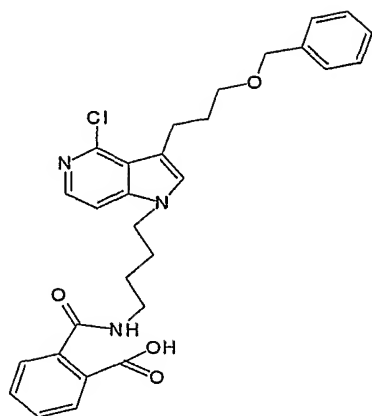
Öl

87



Öl

88



Öl

Unter pharmazeutisch oder physiologisch unbedenklichen Derivaten versteht man z.B. Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen, als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen. Solche Derivate sind in dem Fachmann bekannt. Eine Übersicht zu physiologisch verträglichen Derivaten liefert Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice. Unter Prodrug-Verbindungen versteht man mit z.B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten oder freigesetzt werden. Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z.B. in Int. J. Pharm. 115:61-67, 1995 beschrieben ist.

Als Säureadditionssalze kommen anorganische oder organische Salze aller physiologisch oder pharmakologisch unbedenklichen Säuren in Frage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride oder Hydrobromide, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Maleate, Fumarate, Oxalate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate oder p-Toluolsulfonate.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind beispielsweise Hydrate, wie Monohydrate oder Dihydrate oder Alkoholate, d.h. Additionsverbindungen mit Alkoholen wie beispielsweise mit Methanol oder Ethanol.

Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder angestrebt wird.

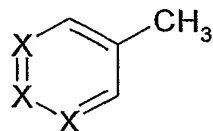
Darüber hinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:

verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder Verhinderung von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung. Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfasst auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

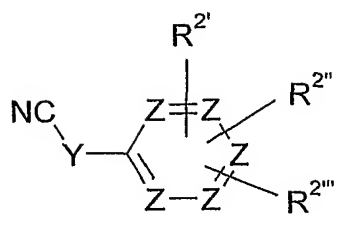
Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, dass man in einem ersten Schritt eine Verbindung der Formel XI



worin X die oben angegebenen Bedeutung hat mit einer Verbindung der Formel VIII

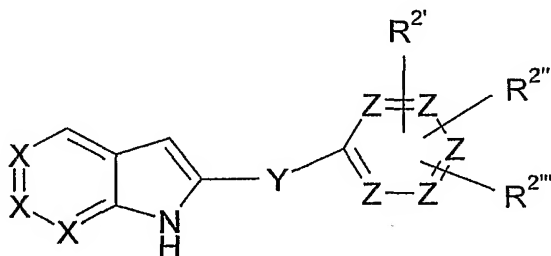
- 50 -



5

worin Z, Y und R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben, zu einer Verbindung der Formel VII umgesetzt

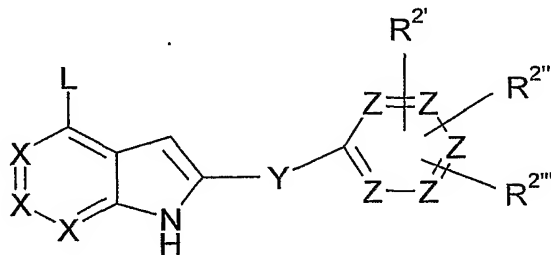
10



15

die ggf. zu einer entsprechenden 2,3-Dihydro-Indolverbindung reduziert wird und aus der dann im nächsten Schritt eine Verbindung der Formel VI

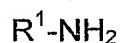
20



25

hergestellt wird, worin L eine Abgangsgruppe wie bspw. Cl, Br, I, Mesylat, Tosylat, Phenylsulfonat oder Trifluoracetat ist, und die Verbindung der Formel VI dann in einem weiteren Schritt mit einer Verbindung der Formel V

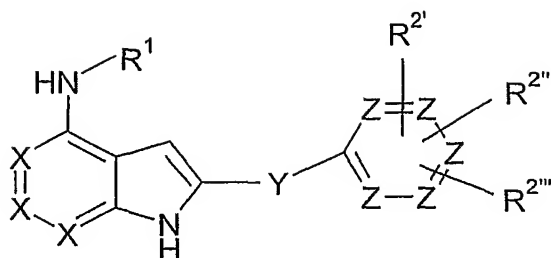
30



35

zur Reaktion gebracht wird, um eine Verbindung der Formel IV

5



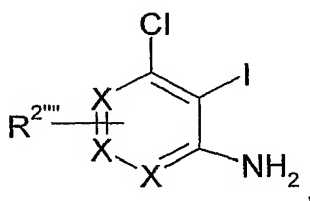
10

zu erhalten, die schließlich mit einem Rest  $R^3$  zu einer Verbindung der Formel I verknüpft wird, und ggf. eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

15

Bei einem weiteren erfindungsgegenständlichen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere setzt man in einem ersten Schritt eine Verbindung der Formel (ix)

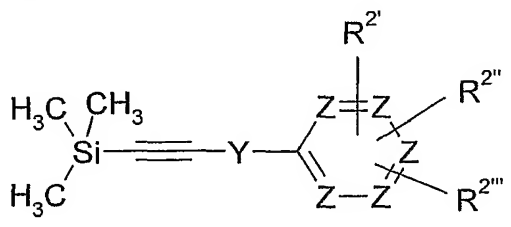
20



25

worin X die bei der Formel I angegebene Bedeutung hat, mit einem Arylsilyl-acetylen der Formel (viii)

30



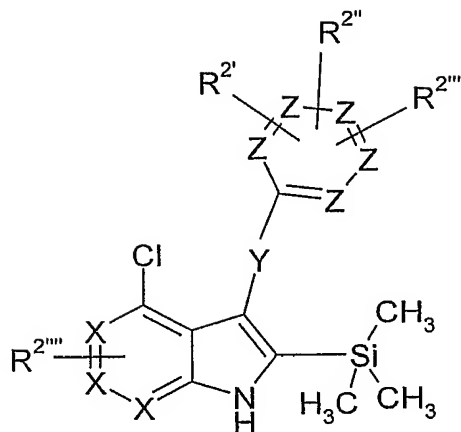
35

worin Z, Y und  $R^2$  die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen haben, zu einer Verbindung der Formel (vii)



5

10

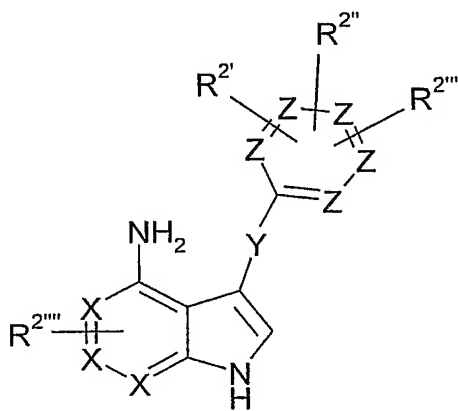


15

um, die ggf. zu einer entsprechenden 2,3-Dihydro-Indolverbindung reduziert wird, die dann in einem nächsten Schritt zu einer Verbindung der Formel (vi)

20

25



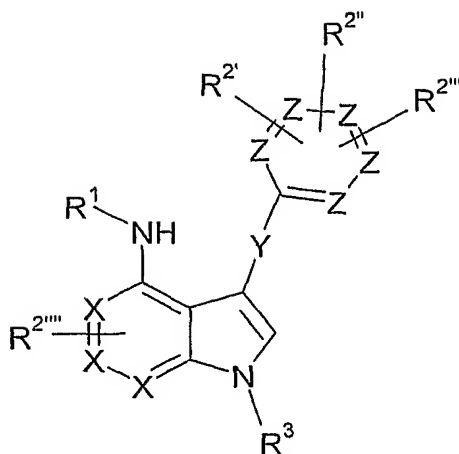
30

umgewandelt wird, an die, falls gewünscht, noch ein Rest  $R^1$  und/oder ein Rest  $R^3$  unter Erhalt einer Verbindung der Formel (iii)

35

5

10



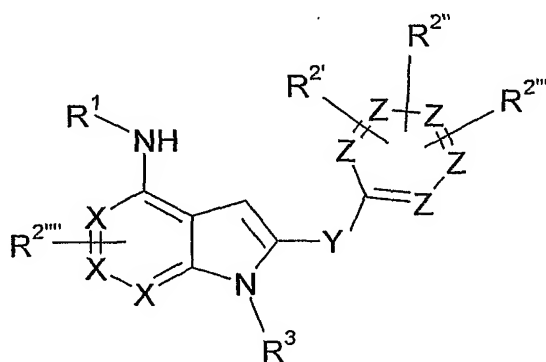
angefügt wird, und wandelt ggf. eine Base oder Säure der Formel (iii) in eines ihrer Salze um.

15

Sollen Verbindungen der Formel (ii) erhalten werden, bei denen der bi-zyklische Arylkörper über die 2-Position mit dem monozyklischen Arylkörper verknüpft sind

20

25



setzt man im ersten Schritt ein Arylactylen ohne Silylgruppe ein.

30

Die Ausgangsstoffe für die beiden Verfahrensvarianten sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York) be-

35

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der  
5 Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht  
10 näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Aza-Heterocyclen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man wie folgt vorgeht:

15 a) Eine Verbindung der Formel IX wird analog Davis et al. (Tetrahedron 1992, 48 (5), 939 - 952) bei tiefer Temperatur in einem inerten Lösungsmittel vorgelegt. Anschließend wird eine Verbindung der Formel VIII zugeben und das Reaktionsgemisch gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch aufgereinigt und das Produkt als Feststoff,  
20 vorzugsweise kristallin, isoliert. An diesen Schritt kann sich wahlweise in die Reduzierung des gebildeten Aza-Indolderivats nach an sich bekannten Methoden (z.B. durch selektive Hydrierung) zu einem 2,3-Dihydroindolderivat anschließen.

25 b) Das Reaktionsprodukt aus Schritt (a) wird analog Chou et al. (J. Phys. Chem. A 2003, 107, 1459 – 1471) an der 4-Position des Indolkörpers mit einer Abgangsgruppe (z.B. Cl) versehen.

30 c) Das Reaktionsprodukt aus Schritt (b) wird bei erhöhter Temperatur mit einem Amin der Formel V zur Reaktion gebracht. Das Produkt dieser Reaktion, der gewünschte Aza-Heterozyklus der Formel I, wird aufgereinigt und aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt.

35 Gemäß der alternativen Verfahrensvariante (siehe oben) wird eine Verbindung der Formel (vii) durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (ix) mit einer Verbindung der Formel (viii) nach Larock (J. Am. Chem. Soc.

113:6689, 1991) bei hoher Temperatur in einem inerten Lösungsmittel unter Schutzgas erhalten, wobei die Verknüpfung zwischen bityklischem und monozyklischem Arylkörper durch die Anwesenheit oder Abwesenheit einer Silylgruppe in der Verbindung der Formel (viii) gesteuert werden kann.

Die weitere Umsetzung erfolgt entsprechend Schritt (c).

Die zuvor beschriebenen Umsetzungen erfolgen in der Regel in einem inerten Lösungsmittel. Als inerte Lösungsmittel für die zuvor beschriebenen Umsetzungen eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petroleum, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP), Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel. Bevorzugt sind Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO).

Die Menge des Lösungsmittels ist nicht kritisch, vorzugsweise können 5 g bis 500 g Lösungsmittel je g des zu bildenden Produkts zugesetzt werden.

In der Regel wird bei einem Druck von 1 bis 200 bar gearbeitet, bevorzugt jedoch bei Normaldruck.

Die Reaktionstemperatur für die zuvor beschriebenen Umsetzungen liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen etwa -10 und 200 °C, normalerweise zwischen -5 und 100 °C, bevorzugt zwischen 0 und 80 °C.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen, vorzugsweise im Bereich von mehreren Stunden.

5

Die Reaktion kann auch in heterogener Phase ausgeführt werden, wobei vorzugsweise eine wässrige Phase und eine Benzol- oder Toluol-Phase verwendet werden. Hier kommt ein Phasentransfer-Katalysator zum Einsatz, wie beispielsweise Tetrabutylammoniumiodid und gegebenenfalls ein Acylierungskatalysator, wie beispielsweise Dimethylaminopyridin.

10

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

15

20

25

30

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen.

35

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

5

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

10

15

20

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

25

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im

30

35

übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er um-

5 schließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder hetero-

cyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy-carbonyl-, Aryloxy-carbonyl- und vor allem Aral-

10 koxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluy; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxy-carbonyl wie Methoxy-

carbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxy-carbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxy-carbonyl wie CBZ ("Carbo-

15 benzoy"), 4-Methoxybenzyloxy-carbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr.

Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säure-

20 chlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit  $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$  umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30 °C.

25 Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Mole-

30 küls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkyl- oder Silylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten

35 chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für

Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

5 Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure,  
10 starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise  
15 Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus  
20 Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50 °C, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30 °C (Raumtemperatur, RT).  
25

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30 °C abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von  
30 Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30 °C.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B.  
35 durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger



wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100 °C und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30 °C und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30 °C.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C verseift werden.

Weitere Methoden zur Entfernung von Schutzgruppen ist beispielsweise in Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition John Wiley & Sons (1999) beschrieben.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische, biochemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Durch übliche Aufarbeitungsschritte wie z.B. Wasserzugabe zum Reaktionsgemisch und Extraktion können die Verbindungen der Formel I nach

Entfernung des Lösungsmittels erhalten werden. Es kann vorteilhaft sein, zur weiteren Reinigung des Produktes eine Destillation oder Kristallisation anzuschließen.

5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 Weiterhin kann eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung, weitere Träger- und/oder Hilfsstoffe sowie gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Arzneimittelwirkstoffe enthalten.

15 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
20 allen Verhältnissen zusammen mit einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen von

25 a) einer wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und

30 b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer erfindungsgemäßen Verbindung und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren  
35 Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in

allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

5 Arzneimittel können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem  
10 Verabreichungsweg und dem Alter, Geschlecht, Gewicht und Zustand des Patienten. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich  
15 solche Arzneimittel mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Arzneimittel lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualen), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualen oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege,  
20 anpassen. Solche Arzneimittel können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

30 An die orale Verabreichung angepasste Arzneimittel können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wässrigen oder nichtwässrigen Flüssigkeiten; essbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht  
35 werden.

5 So lässt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer  
Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-  
toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie  
z.B. Ethanol, Glyzerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden herge-  
stellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert  
und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Träger-  
stoff, wie z.B. einem essbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke  
oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel,  
10 Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrie-  
ben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit-  
15 und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesi-  
umstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem  
Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel  
oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natri-  
umcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des  
20 Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-,  
Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch  
25 eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke,  
Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süß-  
stoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Tra-  
ganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol,  
30 Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmier-  
mitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natrium-  
benzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehö-  
ren, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bento-  
nit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispiels-  
35 weise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpresst wird,  
ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze

zu Tabletten verpresst wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalzi-  
umphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch lässt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein Sieb gepresst wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengussformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpresst. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpresst werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so dass eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wässrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensi-

5 onen können durch Dispersion der Verbindung in einem nichttoxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

10 Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung lässt sich auch so herstellen, dass die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, 25 Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, 30 35

Polydihydroxypyrrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

5 An die transdermale Verabreichung angepasste Arzneimittel können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6):318, 1986 allgemein beschrieben.

10 An die topische Verabreichung angepasste Arzneimittel können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

15 Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme  
20 mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

25 Zu den an die topische Applikation am Auge angepassten Arzneimittel gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wässrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

30 An die topische Applikation im Mund angepasste Arzneimittel umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

An die rektale Verabreichung angepasste Arzneimittel können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.  
35

5 An die nasale Verabreichung angepasste Arzneimittel in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

10 An die Verabreichung durch Inhalation angepasste Arzneimittel umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

15 An die vaginale Verabreichung angepasste Arzneimittel können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

20 Zu den an die parenterale Verabreichung angepassten Arzneimittel gehören wässrige und nichtwässrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wässrige und nichtwässrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so dass nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.



Es versteht sich, dass die erfindungsgemäßen Arzneimittel neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der pharmazeutischen Formulierung enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung  
5 geeignete Arzneimittel Geschmacksstoffe enthalten.

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem  
10 Alter und Gewicht des Empfängers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine  
15 wirksame Menge einer Verbindung der Formel I für die Behandlung der erfindungsgemäßen Erkrankungen im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit  
20 läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie  
z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so dass die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines  
25 Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in Enzym-Assays leicht nachweisbar ist. In derartigen auf  
30 Enzymen basierenden Assays zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch IC<sub>50</sub>-Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren  
35 Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich dokumentiert wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen als Effektoren, bevorzugt als Inhibitoren der hier beschriebenen Signalwege. Besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Aktivatoren und Inhibitoren von Tyrosinkinasen, bevorzugt als Inhibitoren von Rezeptor-Tyrosinkinasen, insbesondere der Insulin-Unterfamilie, zu der INS-R, IGF-1R und IR-R zählen. Hierbei zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine besondere Wirkung bei der Inhibierung der Rezeptortyrosinkinase IGF-1R.

Wie vorstehend besprochen, sind die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen beeinflussten Signalwege für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die von den genannten Signalwegen durch Interaktion mit einem oder mehreren der genannten Signalwege abhängig sind.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist deshalb die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere solcher Krankheiten, die durch Kinasen und/oder durch kinasevermittelte Signaltransduktion verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden. Bevorzugt sind hierbei Tyrosinkinasen, ausgewählt aus der Gruppe der Rezeptor-Tyrosinkinasen. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um IGF-1R.

Außerdem eignen sich die vorliegenden Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung von tyrosinkinasebedingten Krankheiten. Der Ausdruck „tyrosinkinasebedingte Krankheiten“ bezieht sich auf pathologische Zustände,

die von der Aktivität einer oder mehrerer Tyrosinkinasen abhängig sind.  
Die Tyrosinkinasen sind entweder direkt oder indirekt an den Signaltrans-  
duktionswegen verschiedener Zellaktivitäten, darunter Proliferation, Adhäsion und Migration sowie Differenzierung beteiligt. Zu den Krankheiten, die  
5 mit Tyrosinkinaseaktivität assoziiert sind, zählen Krebs, Tumorwachstum, Arteriosklerose, diabetischer Retinopathie und Entzündungserkrankungen.

Gewöhnlich werden die hier besprochenen Erkrankungen in zwei Gruppen  
10 eingeteilt, in hyperproliferative und nicht-hyperproliferative Erkrankungen. In diesem Zusammenhang werden Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartige Prostatahyperplasie, immunologische Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrank-  
15 heiten als nicht-krebsartige Krankheiten angesehen, von denen Arthritis, Entzündung, immunologische Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten gewöhnlich als nicht-hyperproliferative Erkrankungen angesehen werden.

20 In diesem Zusammenhang sind Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Darmkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphome, chronische Leukämie und akute Leukämie als krebsartige Erkrankungen anzusehen, die  
25 alle gewöhnlich zur Gruppe der hyperproliferative Erkrankungen gezählt werden. Insbesondere krebsartiges Zellwachstum und insbesondere durch IGF-1R direkt oder indirekt vermitteltes krebsartiges Zellwachstum ist eine  
30 Erkrankung, die ein Ziel der vorliegenden Erfindung darstellt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist deshalb die Verwendung von  
erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Medikaments für  
35 die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen sowie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen, umfas-

send die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

5 Der Empfänger oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

15 Die Empfänglichkeit einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch *in vitro*-Tests bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer inkubiert, die ausreicht, um den Wirkstoffen zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zu *in vitro*-Tests können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

20 Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der spezifischen Zellzahl und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

35 Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening: 7:11-19, 2002) und dem FlashPlate-Assay

wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit  $\gamma$ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 191-214, 2002).

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., Biochem. J. 366:977-981, 2002).

Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen und Krankheitszustände. Die Erkrankungen und Krankheitszustände die durch erfindungsgemäße Verbindungen behandelt, verhindert oder gelindert werden können umfassen die nachfolgend aufgeführten Erkrankungen und Krankheitszustände, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung und/oder Prophylaxe einer Reihe verschiedener Erkrankungen und Krankheitszustände, bei denen Proliferation und/oder Migration glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßerkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose, koronare Gefäßerkrankung nach Transplantation, Venentransplantatstenose, peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder Stent-Platzierung und dergleichen.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung oder Vorbeugung von Krebs. Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von festen Tumoren, wobei der feste Tumor besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Gehirntumor, Tumor des Urogenitaltrakts, Tumor des lymphatischen Systems, Magentumor, Kehlkopftumor, Lungentumor ausgewählt ist. Bevorzugt können auch feste Tumore ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige und nicht- kleinzellige Lungenkarzinome, Nierenzellkarzinom, Endometriumkarzinom, multiples Myelom, Prostatakrebs, Kolorektalkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom mit Medikamenten enthaltend erfindungsgemäße Verbindungen behandelt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können an Patienten zur Behandlung von Krebs verabreicht werden. Die vorliegenden Verbindungen hemmen über die Bindung an IGF-1R die Tumorangio-genese und beeinflussen so das Wachstum von Tumoren (S.E. Dunn et al. Mol Carcinog. 2000 Jan;27(1):10-7). Die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen lassen diese auch für die Behandlung bestimmter Formen von Blindheit, die mit Retina-Gefäßneubildung in Zusammenhang stehen, geeignet erscheinen.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch Angiogenese verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden.

Eine derartige Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist, ist eine Augenkrankheit, wie Retina-Vaskularisierung, diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen.

5 Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehenden Erkrankungen.

10 Die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Entzündungskrankheiten, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung.

15 Zu solchen Entzündungskrankheiten zählen zum Beispiel rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis, Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion und dergleichen.

20 Bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung von Erkrankungen, vorzugsweise aus der Gruppe der hyperproliferativen und nicht-hyperproliferativen Erkrankungen.

Hierbei handelt es sich um Krebserkrankungen oder nicht-krebsartige Erkrankungen.

25 Gegenstand der Erfindung ist auch Verwendung erfindungsgemäßer Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
30 Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, ausgewählt aus der Gruppe der nicht-krebsartigen Erkrankungen bestehend aus Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartiger Prostatahyperplasie, immunologischer Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten.  
35

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur  
5 Behandlung von Krankheiten, ausgewählt aus der Gruppe der krebsartigen Erkrankungen bestehend aus Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischem Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphom, multiplem Myelom, chronischer Leukämie und akuter Leukämie.

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich auch zur Kombination mit bekannten Antikrebsmitteln. Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen  
15 die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, zytotoxische Stoffe, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferaseinhibitoren, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, HIV-Protease-Inhibitoren, Reverse-Transkriptase-Inhibitoren,  
20 Wachstumsfaktor-Inhibitoren sowie Angiogeneseinhibitoren. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie.

„Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die  
25 Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyloxy)phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl)]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, wobei diese Aufzählung keine Einschränkung darstellen soll.

„Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die  
35 Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezept-



tormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

5 „Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure,  $\alpha$ -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

10 „zytotoxische Stoffe“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmitose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkalierende Mittel, Mikrotubulin-Inhibitoren und Topoisomerase-Inhibitoren.

Zu den zytotoxischen Stoffen zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertenef, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diaminplatin(II)]bis[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsen-trioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfonyl-daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

35 Zu den Mikrotubulin-Inhibitoren zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesinsulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincaleukoblastin, Docetaxol, Rhi-

5 zoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und BMS188797.

10 Topoisomerase-Inhibitoren sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, 15 BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9- 20 hexohydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylendioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H- 25 pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethylamino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

30 Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, 35 Cytarabin-ocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-

Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinascidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-5  
4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Flurouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diaza-tetracyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yllessigsäureester, Swainsonin,  
10 Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehyd-thiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren wie Erbitux, Trastuzumab,  
15 sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virus-vermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

## 20 Ausführungsbeispiele

**Beispiel A1:** Herstellung von 3,4,5Trimethoxy-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-phenol

25 Unter Stickstoff werden bei 0 °C 33 mL Lithium-Diisopropylamid Lösung (1 M in THF) vorgelegt und unter Rühren bei 0-5 °C eine Lösung aus 3,6 g 3-Methylpyridin 1 in 50 mL THF zugetropft. Bei der angegebenen Temperatur wird 30 Minuten nachgerührt und anschließend eine Lösung von 5 g  
30 3,4,5-Trimethoxybenzonitril in 50 mL THF zugegeben. Man rührt 1,5 h bei 0-5 °C nach und gibt schließlich weitere 33 mL Lithium-Diisopropylamid Lösung zu. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 2 h auf 80 °C erwärmt. Zur Aufarbeitung läßt man den Ansatz auf Raumtemperatur abkühlen und gießt die Mischung auf Eis. Nach der Phasentrennung wird noch  
35

dreimal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat über eine Kieselgelsäule chromatographisch aufgereinigt. Man erhält 4,3 g gelber Kristalle, die einen Schmelzpunkt von 174,0 - 175,5 °C zeigen.

Weitere Verbindungen der Formel VII, die auf diese Weise hergestellt werden können sind z.B.:

- 2,6-Dimethoxy-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-phenol und
- 2-(1H-Indol-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**Beispiel A2:** Herstellung von 4-Chloro-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

Zu einer Lösung aus 1 g des nach Beispiel 1 hergestellten 7-Azaindols in 30 mL redestilliertem 1,2-Dimethoxyethan werden 1,5 g 3-Chlorperbenzoesäure gegeben und 1,5 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Schließlich gibt man 40 mL Diethylether zu und lässt 1,5 h bei Raumtemperatur nachrühren. Die entstehenden Kristalle werden abgesaugt, mit Ether gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 0,9 g (56%) gelbe Kristalle.

Eine Suspension aus 0,9 g des 3-Chlorperbenzoates wird in 10 mL Wasser gelöst und mit einer gesättigten Kaliumcarbonat-Lösung zunächst auf pH = 9 dann auf pH = 12 eingestellt und für 12 h bei Raumtemperatur nachgerührt, wobei Kristalle ausfallen. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 80 °C 3 h im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,5 g (85%) beige Kristalle.

500 mg des N-Oxids werden zusammen mit 10 ml POCl<sub>3</sub> 2h bei 110 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird diese auf Eiswasser gegossen und mit konzentrierter Natronlauge auf pH = 13 gestellt. Der resultierende Niederschlag wird mit Ethylacetat verrührt, über Kiesel-

gur abgesaugt und der Rückstand verworfen. Vom Filtrat wird die organische Phase abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat chromatographiert und die Produktfraktionen aus Ethylacetat kristallisiert. Man erhält 0,4 g (75 %) gelbe Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 188,0 - 190,0°C.

Eine weitere Verbindung der Formel VI, die auf diese Weise hergestellt werden kann ist z.B. 4-Chloro-2-(3-methoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**Beispiel A3:** Herstellung von Chinolin-3-yl-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-4-yl]-amin

Man löst 2 g des nach Beispiel 2 hergestellten Verbindung der Formel VI in 50 mL Dioxan, gibt 1,1 g Kalium-tert.-Butylat hinzu und erwärmt auf 80 °C. Dann fügt man 20 mg 2-(Dimethylamino)ferrocen-1-yl-palladium(II)chlorid Dinorbornyl-phosphin-Komplex hinzu und schließlich 1,15 g 3-Aminochinolin. Nach 12 h lässt man den Ansatz auf Raumtemperatur abkühlen und verteilt das Reaktionsgemisch zwischen Ethylacetat und Wasser. Die organische Phase wird getrocknet, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1,1 g gelbe Kristalle (Schmelzpunkt 279,5 - 280 °C). 300 mg des so hergestellten Produktes werden in 20 mL Aceton und 20 mL Methanol gelöst und der pH Wert der Lösung mit ethanolischer Salzsäure auf 3 eingestellt. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt mit Diethylether gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 300 mg orangefarbene Kristalle. Schmelzpunkt: 227,0 - 228,5 °C

Elementaranalyse

C H Cl N

Gesucht: 58,0 5,1 13,7 10,8

Gefunden: 57,5 5,3 13,2 11,0

(berechnet auf Dihydrochlorid Hydrat)

Weitere Verbindungen der Formel I, die auf diese Weise hergestellt werden können sind z.B.:

- 5 - 3-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino]-benzonitril
- (2-Pyridin-2-yl-ethyl)-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-amin
- 10 - (2-Pyridin-3-yl-ethyl)-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-amin
- Pyridin-3-ylmethyl-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-amin
- 15 - Pyrimidin-2-yl-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-amin
- (3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-amin
- 20 - (3-Fluoro-phenyl)-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-amin
- [4-Methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-amin
- Pyridin-3-yl-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-amin
- 25 amin

**Beispiel B1:** Herstellung von 2-Chloro-3-iodo-pyridin-4-yl-amin

- 30 Kommerziell erhältliches 2-Chlor-4-aminopyridin (15 g, 0,1 mol) und 37,2 g (0,4 mol) Natriumcarbonat werden in 200 ml Wasser suspendiert und auf 100°C erwärmt. Zu der entstandenen Lösung gibt man 58,3 g (0,4 mol) Kaliumiodid und 59,4 g (0,2 mol) Iod und rührt bei der angegebenen Temperatur für 12 h. Anschließend wird mit Natronlauge auf pH 13 eingestellt,
- 35 mit Natriumthiosulfat bis zur vollständigen Entfärbung behandelt und mit

Essigester extrahiert. Nach chromatographischer Aufreinigung erhält man 5 g (17%) Feststoff.

5

**Beispiel B2:** Herstellung von 4-Chloro-3-(3-methoxy-phenyl)-2-trimethylsilanyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

10 7,6 g (30 mmol) 2-Chloro-3-iodo-pyridin-4-yl-amin aus Beispiel B1, 1,7 g (41 mmol) Lithiumchlorid und 15,9 g (120 mmol) Natriumcarbonat werden in 100 ml DMF gelöst und unter Stickstoff bei 100°C mit 8 g (39 mmol) kommerziellem (3-Methoxyphenyl)-ethinyl-trimethylsilan und 4,9 g (6  
15 mmol) kommerziellem Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> \* H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Die Mischung wird für 12 h bei der angegebenen Temperatur gerührt und anschließend bei Raumtemperatur (RT) auf Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird eingeeengt und über Kieselgel chromatographisch aufgereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen (5,3 g; 53%;  
20 hellbraunes Öl) werden für die Folgereaktion verwendet.

**Beispiel B3:** Herstellung von (4-Methoxy-benzyl)-[3-(3-methoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-yl]-amin

25

3 g (9 mmol) 4-Chloro-3-(3-methoxy-phenyl)-2-trimethylsilanyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin aus Beispiel B2, 1,8 g (13.5 mmol) 4-Methoxybenzylamin und 2,2 g (20 mmol) Kalium tert.-butylat werden in 50 ml 1,4-Dioxan suspendiert und bei 100°C mit 15 mg (0,02 mmol) 2-  
30 (Dimethylamino)ferrocen-1-yl-palladium(II)chlorid Dinorbornyl-phosphin Komplex versetzt. Nach 12 h wird der Ansatz bei RT mit 1N Natronlauge auf pH 13 gebracht und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird an Kieselgel aufgereinigt, die vereinigten Produktfraktionen werden  
35

mit Aceton und ethanolischer Salzsäure umkristallisiert. Man erhält 500 mg (14%) des entsprechenden Hydrochlorids.

5 **Beispiel B4:** Herstellung von {4-[4-(4-Methoxy-benzylamino)-3-(3-methoxy-phenyl)-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]-butyl}carbamidsäure tert.-Butylester

10 450 mg (1,1 mmol) (4-Methoxy-benzyl)-[3-(3-methoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-4-yl]-amin aus Beispiel B3, 428 mg (1,7 mmol) 4-(BOC-amino)-butylbromid und 0,9 g (2,8 mmol) Cäsiumcarbonat werden in 60 ml DMF über 12 h auf 60°C erwärmt. Nach wässriger Aufarbeitung bei RT und chromatographischer Aufreinigung erhält man 600 mg (82%) eines  
15 farblosen Öls.

**Beispiel C:** Hemmung von IGF-1R ( $IC_{50}$ )

20 Kultivierte humane Tumorzellen, die den IGF1-Rezeptor (IGF1R) exprimieren (z.B. MCF-7 oder Calu-6), werden mit humanem IGF1, dem natürlichen Liganden des IGF1R stimuliert. Die Stimulation induziert eine Autophosphorylierung von Tyrosinresten in der cytoplasmatischen IGF1R-Domäne, welche Signaltransduktionskaskaden auslöst, die zur Apoptose-  
25 hemmung und Proliferation der Zellen führen.

Die Menge an phosphoryliertem IGF1R wird durch einen rezeptorspezifischen Capture-ELISA oder einen analogen LUMINEX-Assay bestimmt. Der IGF1R aus Zelllysaten wird mittels eines spezifischen Antikörpers an  
30 eine 96-well ELISA-Platte bzw. LUMINEX-Beads gebunden („Capturing“), und die Tyrosinphosphorylierung mit einem Biotin-markierten anti-Phosphotyrosin Antikörper und einem Streptavidin-Peroxidase-Konjugat durch ein Chemilumineszenz-Verfahren bzw. mittels einer Fluoreszenz-  
35 markierten anti-Phosphotyrosin-Antikörpers detektiert.



5 Zur Bestimmung der Aktivität von Kinaseinhibitoren werden Zellen mit ansteigenden Konzentrationen dieser Verbindungen für 45 min vorbehandelt und anschließend für 5 min mit IGF1 stimuliert. Als interne Kontrolle wird die biologische Aktivität des Liganden IGF1 überprüft sowie eine Konzentrationsreihe eines IGF1R-Referenzinhibitors vermessen.

Für Chinolin-3-yl-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-4-yl]-amin wird nach dieser Vorschrift folgendes Ergebnis erhalten:

10 Die Substanz hemmt die Kinase IGF-1R zu 50%, wenn die Verbindung in einer Konzentration von 14  $\mu$ M vorliegt.

Weitere Inhibitionskonstanten von erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

15

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel D1: Injektionsgläser**

20

Eine Lösung von 100 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 L zweifach destilliertem Wasser mit 2 N Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen.

25 Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

**Beispiel D2: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

30

**Beispiel D3: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzal-

35

koniumchlorid in 940 mL zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 L auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

5

**Beispiel D4: Salbe**

10

Man mischt 500 mg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel D5: Tabletten**

15

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpresst, derart, dass jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel D6: Dragees**

20

Analog Beispiel 5e werden Tabletten gepresst, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel D7: Kapseln**

25

2 kg Wirkstoff werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so dass jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel D8: Ampullen**

30

Eine Lösung von 1 kg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes in 60 L zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

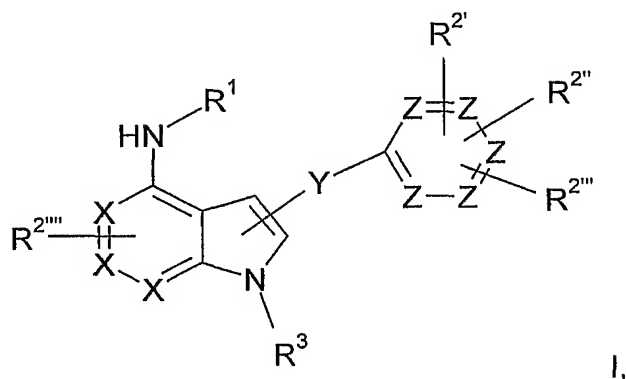
35

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I,

5

10



worin

15

R<sup>1</sup>

H, A, Ar, Ar-A oder A-Ar,

A

unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-14 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch ein O- oder S-Atom und/oder durch eine NH, NA, CONH, NHCO oder -CH=CH- Gruppe und/oder auch 1-7 H-Atome durch Hal ersetzt sein können, und worin eine oder zwei CH<sub>3</sub>-Gruppen durch NH<sub>2</sub>, NAH, NA<sub>2</sub>, NHCOOA, NHCONHA, NHCONHAr, oder CN ersetzt sein können,

20

25 Ar

einen ein- oder zweikernigen aromatischen Homo- oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen und 5 bis 10 Gerüstatomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> und/oder S(O)<sub>g</sub>A substituiert sein kann,

30

Ar-A

Aryl-alkyl

A-Ar

Alkyl-aryl

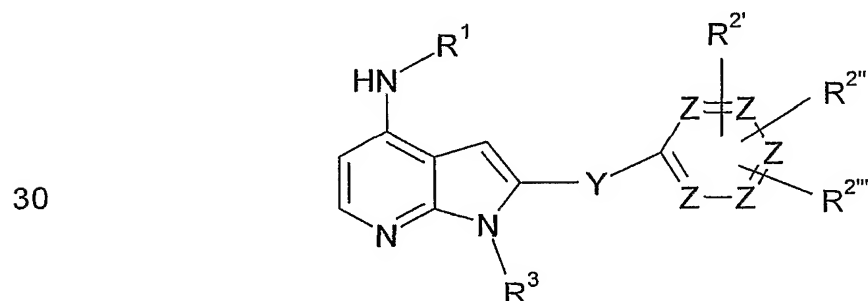
35

Hal

F, Cl, Br oder I,

- X CH oder N, wobei in jeder Verbindung der Formel I eine  
 Gruppierung X N und zwei Gruppierungen X CH sind,  
 Y CH<sub>2</sub> oder eine gesättigte Bindung,  
 Z CH oder N, wobei in jeder Verbindung der Formel I höchstens  
 5 zwei Gruppierungen Z NH und vorzugsweise eine oder  
 keine Gruppierung Z NH sind,  
 R<sup>2'</sup>, R<sup>2''</sup>, R<sup>2'''</sup>, R<sup>2''''</sup> jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, CN, NH<sub>2</sub>,  
 unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-4, 5 oder 6 C-  
 10 Atomen, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch ein O oder S-Atom  
 und/oder durch eine NH, NA, CONH, NHCO oder -CH=CH-  
 Gruppe und/oder auch 1-4 H-Atome durch Hal ersetzt sein  
 können, und worin eine CH<sub>3</sub>-Gruppe durch NH<sub>2</sub>, NAH, NA<sub>2</sub>,  
 15 CN oder Ar ersetzt sein kann,  
 R<sup>3</sup> H, A oder Ar-A,  
 g 0, 1 oder 2 und  
 ----- eine Einfach- oder Doppelbindung  
 bedeuten,  
 20 sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und  
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, die der Formel All entsprechen  
 25

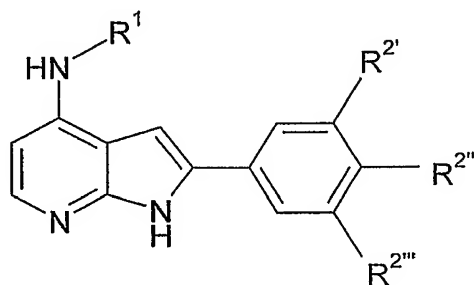


All,

35 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y und Z die für die Formel I gemäß Anspruch 1 angegebene  
 Bedeutung haben sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze,

Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, die der Formel AIII entsprechen



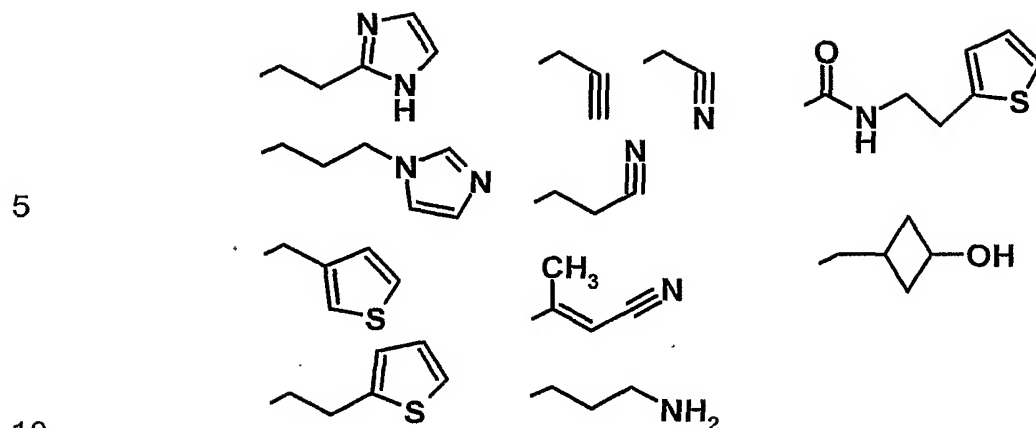
AIII,

worin Y eine Bindung, Z CH, R³ H und R¹ bzw. R² die für die Formel I gemäß Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I gemäß Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

bei der Teilformel Aa

R¹ unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, Cyano, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Phenylmethyl, Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyridylethyl, Pyrimidyl, Piperazyl, Chinoliny, Imidazolyl, Imidazolpropyl, Pyrrolyl, Pyrrolylethyl, weiterhin H, N,N'-Dimethylaminopropyl oder Cyanobutyl oder einen der folgenden Reste



wobei die Verknüpfung mit dem Grundkörper der Formel I, All  
bzw. Alll jeweils über die nach links stehende Bindung, die keine  
Methylgruppe ist, erfolgt,  
bedeutet,

bei der Teilformel Ab

$R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy, n-  
Propoxy oder i-Propoxy bedeuten,

bei der Teilformel Ac

$R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  jeweils unabhängig voneinander H oder Methoxy bedeuten,

bei der Teilformel Ad

$R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  jeweils Methoxy bedeuten,

bei der Teilformel Ae

$R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy, n-  
Propoxy oder i-Propoxy bedeuten

und  $R^1$  die für die Teilformel Aa angegebene Bedeutung hat,

bei der Teilformel Af

$R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  jeweils unabhängig voneinander H oder Methoxy bedeuten

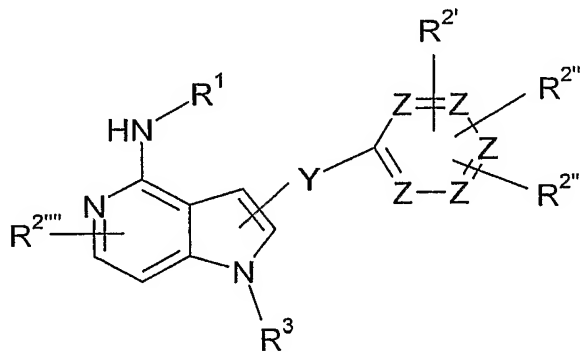
und  $R^1$  die für die Teilformel Aa angegebene Bedeutung hat,

bei der Teilformel Ag

$R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  jeweils Methoxy bedeuten

und  $R^1$  die für die Teilformel Aa angegebene Bedeutung hat,  
sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, die der Formel BII entsprechen

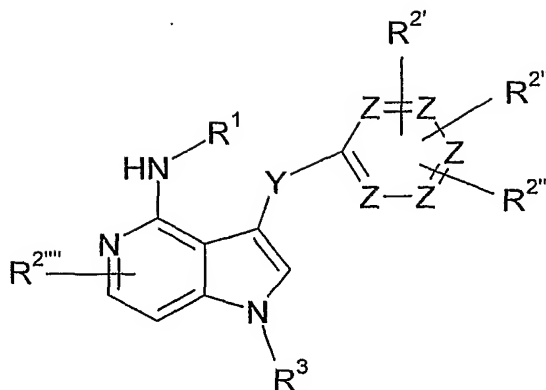


BII,

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , Y und Z die für die Formel I gemäß Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

6. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 5, die der Formel BIII entsprechen

5



10

BIII,

15

worin sämtliche Reste die für die Formel I gemäß Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  
sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1, 5 und 6, worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30

bei der Teilformel Ba

25

R¹ unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, Cyano, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Phenylmethyl, Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyridylethyl, Pyrimidyl, Piperazyl, Chinoliny, Imidazolyl, Imidazolpropyl, Pyrrolyl, Pyrrolylethyl sowie H bedeutet

und R² bzw. R³ die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

bei der Teilformel Bb

35

R², R²', R²'' jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, Phenyl-methoxy oder Phenyl-ethoxy bedeuten

R²''' H, Hal oder NH₂



und  $R^1$  bzw.  $R^3$  die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

bei der Teilformel Bc

5 Einer der Reste  $R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  Methoxy oder Phenyl-methoxy und die anderen beiden H bedeuten

und  $R^1$  bzw.  $R^3$  die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

bei der Teilformel Bd

10  $R^3$  2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, 5-Aminopentyl, 3-Aminomethyl-cyclobutyl, (Isoindol-1,3-dion)2-yl oder 4-(Carbamidsäure-tert.-butylester)but-1-yl bedeutet

und  $R^1$  bzw.  $R^2$  die für die Formel I angegebene Bedeutung haben,

15

bei der Teilformel Be

$R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  jeweils unabhängig voneinander H, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, Phenyl-methoxy oder Phenyl-ethoxy,

20

$R^{2'''}$  H, Cl oder  $NH_2$ ,

$R^1$  unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, Cyano, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Phenylmethyl, Pyridyl, Pyridylmethyl, Pyridylethyl, Pyrimidyl, Piperazyl, Chinoliny, Imidazoyl, Imidazyolpropyl, Pyrrolyl, Pyrrolylethyl sowie H und

25

$R^3$  2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, 5-Aminopentyl, 3-Aminomethyl-cyclobutyl, (Isoindol-1,3-dion)2-yl oder 4-(Carbamidsäure-tert.-butylester)but-1-yl bedeutet,

30

bei der Teilformel Bf

einer der Reste  $R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  Methoxy oder Phenyl-methoxy und die anderen beiden H bedeuten

35

$R^1$  H, Pyridyl, Pyridylmethyl oder (4-Methoxy-phenyl)methyl und

$R^3$  2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 4-Aminobutyl, 5-Aminopentyl,

3-Aminomethyl-cyclobutyl, (Isoindol-1,3-dion)2-yl oder 4-(Carbamidsäure-tert.-butylester)but-1-yl bedeutet,

bei der Teilformel Bg  
 5 einer der Reste  $R^{2'}$ ,  $R^{2''}$ ,  $R^{2'''}$  Methoxy oder Phenyl-methoxy und die anderen beiden H bedeuten

$R^1$  H, Pyrid-2 oder 3-yl, Pyrid-2 oder 3-yl-methyl oder (4-Methoxy-phenyl)methyl und

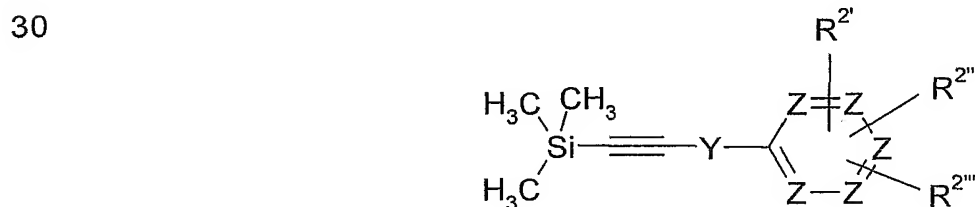
10  $R^3$  2-Aminoethyl, 3-Amino-n-propyl, 4-Amino-n-butyl, 5-Amino-n-pentyl, 3-Aminomethyl-cyclobut-1-yl, (Isoindol-1,3-dion)2-yl oder 4-(Carbamidsäure-tert.-butylester)but-1-yl bedeutet

15 sowie ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer  
 20 physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet,  
 dass man eine Verbindung der Formel (ix)



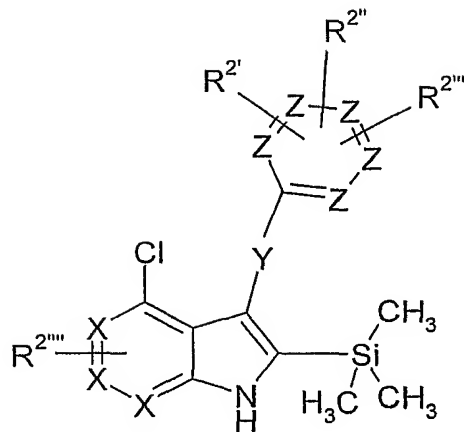
worin X die bei der Formel I angegebene Bedeutung hat mit einer Verbindung der Formel (viii),



35 worin Z, Y und  $R^2$  die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen haben, zu einer Verbindung der Formel (vii) umsetzt,

5

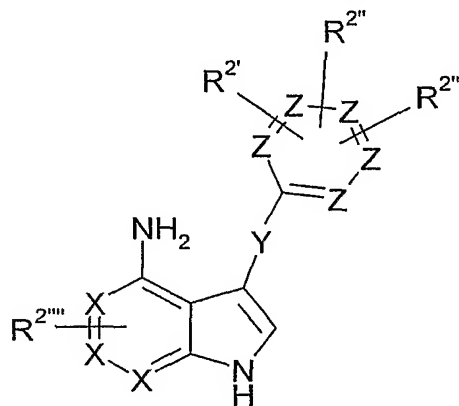
10



15

die ggf. zu einer entsprechenden 2,3-Dihydro-Indolverbindung reduziert wird, die in einem nächsten Schritt zu einer Verbindung der Formel (vi)

20



25

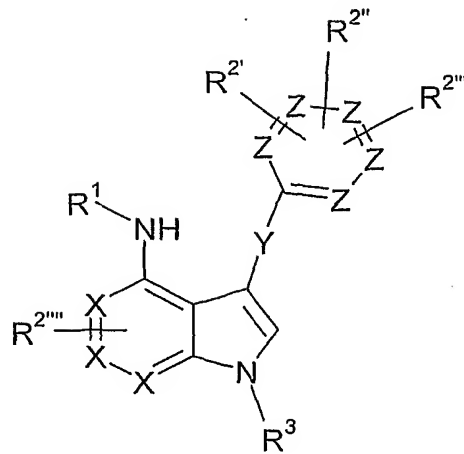
umgewandelt wird, an die, falls gewünscht, noch ein Rest  $R^1$  und/oder ein Rest  $R^3$  unter Erhalt einer Verbindung der Formel (iii)

30

35

5

10

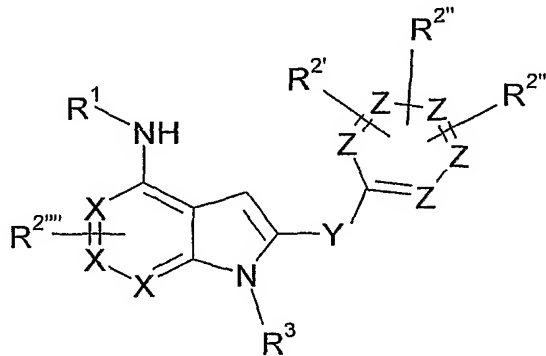


15

angefügt wird und ggf. eine Base oder Säure der Formel (iii) in eines ihrer Salze umwandelt,  
wobei, falls die Verknüpfung des monozyklischen Arylkörpers mit dem bityklischen Arylkörper über dessen 2-Position zu einer Verbindung der Formel (ii)

20

25



30

gewünscht wird, im ersten Schritt eine Verbindung der Formel (viii) ohne Silylgruppe eingesetzt wird.

35

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen als Arzneimittel.

5 10. Arzneimittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

10 11. Arzneimittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen sowie wenigstens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

15 12. Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen von  
a) einer wirksamen Menge einer Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und  
20 b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

25 13. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen als Aktivatoren oder Inhibitoren von Kinasen, insbesondere Tyrosin-Kinasen.

30 14. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen als Inhibitoren der Rezeptor-Tyrosinkinase IGF-1R.

35 15. Verwendung von Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinase IGF-1R zur Verbesserung des Krankheitsbildes führt.

5 16. Verwendung von Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder  
10 Behandlung von Krebs, Tumorwachstum, Tumorangiogenese, Arteriosklerose, der diabetischen Retinopathie und Entzündungserkrankungen.

15 17. Verwendung von Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder  
Behandlung von Brustkrebs, Prostatakrebs, Kolorektalkrebs, kleinzelligem  
20 Lungenkrebs, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, multiplem Myelom sowie dem Nierenzellkarzinom und dem Endometriumkarzinom.

25

30

35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/002871

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/435 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/099205 A (ASTRAZENECA AB; DAVID, LAURENT; HANSEN, PETER) 18 November 2004 (2004-11-18) the whole document	1-17
A	WO 2004/016609 A (ASTRAZENECA AB; AADAL NIELSEN, PETER; BRIMERT, THOMAS; KRISTOFFERSSON,) 26 February 2004 (2004-02-26) the whole document	1-17
P, X	WO 2005/116028 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; BORZILLERI, ROBERT M; KIM, KYOUNG; CAI,) 8 December 2005 (2005-12-08) Compound on p. 48, lines 21-23	1, 4-7, 10, 11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2006

Date of mailing of the international search report

06/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/002871

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004099205 A	18-11-2004	AU 2004236146 A1 BR. PI0410117 A CA 2523922 A1 EP 1625127 A1	18-11-2004 23-05-2006 18-11-2004 15-02-2006
WO 2004016609 A	26-02-2004	AU 2003248588 A1 AU 2003253532 A1 EP 1539757 A1 EP 1539758 A1 JP 2006500362 T JP 2006500363 T WO 2004016610 A1 US 2005215582 A1 US 2005261331 A1	03-03-2004 03-03-2004 15-06-2005 15-06-2005 05-01-2006 05-01-2006 26-02-2004 29-09-2005 24-11-2005
WO 2005116028 A	08-12-2005	NONE	



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002871

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
INV. C07D471/04 A61K31/435 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
C07D A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/099205 A (ASTRAZENECA AB; DAVID, LAURENT; HANSEN, PETER) 18. November 2004 (2004-11-18) das ganze Dokument	1-17
A	WO 2004/016609 A (ASTRAZENECA AB; AADAL, NIELSEN, PETER; BRIMERT, THOMAS; KRISTOFFERSSON,) 26. Februar 2004 (2004-02-26) das ganze Dokument	1-17
P,X	WO 2005/116028 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; BORZILLERI, ROBERT M; KIM, KYOUNG; CAI,) 8. Dezember 2005 (2005-12-08) Compound on p. 48, lines 21-23	1,4-7, 10,11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Juni 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/07/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fritz, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002871

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004099205 A	18-11-2004	AU 2004236146 A1	18-11-2004
		BR PI0410117 A	23-05-2006
		CA 2523922 A1	18-11-2004
		EP 1625127 A1	15-02-2006
WO 2004016609 A	26-02-2004	AU 2003248588 A1	03-03-2004
		AU 2003253532 A1	03-03-2004
		EP 1539757 A1	15-06-2005
		EP 1539758 A1	15-06-2005
		JP 2006500362 T	05-01-2006
		JP 2006500363 T	05-01-2006
		WO 2004016610 A1	26-02-2004
		US 2005215582 A1	29-09-2005
		US 2005261331 A1	24-11-2005
WO 2005116028 A	08-12-2005	KEINE	